

中华人民共和国医药行业标准

YY 0970—2023

代替 YY 0970—2013

医疗保健产品灭菌 一次性使用动物源性 医疗器械的液体化学灭菌剂 医疗器械 灭菌过程的特征、开发、确认和常规控制 的要求

**Sterilization of health care products—Liquid chemical sterilizing agents for
single-use medical devices utilizing animal tissues and their derivatives—
Requirements for characterization, development, validation and routine
control of a sterilization process for medical device**

(ISO 14160:2020, MOD)

2023-03-14 发布

2026-05-01 实施

国家药品监督管理局 发布



目 次

前言	I
引言	III
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	2
4 通则	4
5 灭菌剂特征	5
6 过程和设备特征	6
7 产品定义	7
8 过程定义	7
9 确认	8
10 常规监视和控制	11
11 产品灭菌放行	12
12 保持灭菌过程有效性	12
附录 A (资料性) YY/T 0567 与 ISO 13408 各部分之间的一致性程度	14
附录 B (资料性) 应用指南	15
附录 C (规范性) 灭菌过程杀灭率的确定	24
附录 D (资料性) 微生物杀灭效果、过程定义及微生物性能鉴定流程图	27
参考文献	28

前 言

本文件的全部技术内容为强制性。

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

本文件代替 YY 0970—2013《含动物源材料的一次性使用医疗器械的灭菌 液体灭菌剂灭菌的确认与常规控制》。与 YY 0970—2013 相比，主要差异如下：

- 更改了标准名称；
- 更改了标准范围；
- 增加了 GB/T 16886.1、GB/T 16886.17、GB/T 19973.1、《中华人民共和国药典》第四部通则 1101 无菌检验法、YY/T 0567(所有部分)等规范性引用文件(见第 2 章)，删除了 ISO 9001:1994、ISO 9002:1994、ISO 11138-1:1994、ISO 11737-1:1995、ISO 13408-1:1998 等规范性引用文件(见 2013 年版的第 2 章)；
- 更改了术语和定义[增加了“维持时间”(见 3.5)、“灭活曲线”(见 3.6)、“安装鉴定”(见 3.8)、“运行鉴定”(见 3.11)、“参数放行”(见 3.12)、“产品族”(见 3.14)、“参考微生物”(见 3.15)、“再鉴定”(见 3.16)、“规定”(见 3.17)、“无菌屏障系统”(见 3.19)、“灭菌保证水平”(见 3.21)、“替代品”(见 3.24)、“无菌检验”(见 3.25)、“组织”(见 3.26)，更改了“批”(见 3.1, 2013 年版的 3.1)、“生物负载”(见 3.2, 2013 年版的 3.2)、“D 值”(见 3.4, 2013 年版的 3.5)、“染菌载体”(见 3.7, 2013 年版的 3.8)、“液体化学灭菌剂”(见 3.9, 2013 年版的 3.9)、“灭活”(见 3.10, 2013 年版的 3.7)、“性能鉴定”(见 3.13, 2013 年版的 3.11)、“确认”(见 3.27, 2013 年版的 3.20)，删除了“试运行”(见 2013 年版的 3.4)、“作用时间”(见 2013 年版的 3.6)、“医疗器械”(见 2013 年版的 3.10)、“灭菌前计数”(见 2013 年版的 3.12)、“产品适用性”(见 2013 年版的 3.13)、“过程开发”(见 2013 年版的 3.14)、“重新确认”(见 2013 年版的 3.15)、“活菌计数”(见 2013 年版的 3.21)]；
- 增加了“灭菌剂特征”(见第 5 章)、“过程和设备特征”(见第 6 章)、“产品定义”(见第 7 章)、“过程定义”(见第 8 章)、“保持灭菌过程有效性”(见第 12 章)、“YY/T 0567 与 ISO 13408 两项标准各部分之间的一致性程度”(见附录 A)、“灭菌过程杀灭率的确定”(见附录 C)、“微生物杀灭效果、过程定义及微生物性能鉴定流程图”(见附录 D)等技术内容；
- 更改了章节“通则”(见第 4 章, 2013 年版的第 4 章)；
- 更改了章节“确认”(见第 9 章, 2013 年版的第 5 章)；
- 更改了章节“常规监视和控制”(见第 10 章, 2013 年版的第 6 章)；
- 更改了章节“产品灭菌放行”(见第 11 章, 2013 年版的第 7 章)；
- 更改了“应用指南”(见附录 B, 2013 年版的附录 A)。

本文件修改采用 ISO 14160:2020《医疗保健产品灭菌 一次性使用动物源性医疗器械的液体化学灭菌剂 医疗器械灭菌过程的特征、开发、确认和常规控制的要求》。

本文件与 ISO 14160:2020 的技术性差异及其原因如下：

- 关于规范性引用文件，本标准做了具有技术性差异的调整，以适应我国的技术条件，调整的情况集中反映在第 2 章“规范性引用文件”中，具体调整如下：
 - 增加了《中华人民共和国药典》第四部通则 1101 无菌检验法作为规范性引用文件，10.6 涉及无菌检测要求；

- 用等同采用国际标准的 GB/T 16886.1 代替了 ISO 10993-1(见第 7 章)；
- 用等同采用国际标准的 GB/T 16886.17 代替了 ISO 10993-17(见第 1 章,第 7 章)；
- 用等同采用国际标准的 GB/T 19973.1 代替了 ISO 11737-1(见第 7 章,第 8 章,第 9 章,第 10 章,附录 B)；
- 用 YY/T 0567(所有部分)代替 ISO 13408(所有部分),两项标准各部分之间的一致性程度见附录 A。

——删除了术语“医疗器械”的定义,为避免与我国法规中的“医疗器械”定义相冲突。

——更改了 5.2.1 中污染物考虑要求,因污染物若影响到动物材料对于预期用途的适用性,则其应列为液体化学灭菌剂的重要特征,需对液体化学灭菌剂的要求中对污染物进行明确规定,并按本标准要求验证。

——更改了 5.4.1 中评估材料要求,因需对选取的评估材料的物理或/和化学性能及使用适用性进行评估用于确定液体化学灭菌剂的适用性,选取材料应和进行液体化学灭菌剂处理的材料一致。

——更改了 9.4.2.3.2 灭活动力学非线性应采用统计学方法进行处理的要求,因灭活曲线为微生物杀灭过程的预测曲线,微生物存活数量与暴露时间的对数关系图为线性并非唯一一种灭活曲线的存在形式。对于非线性的灭活曲线,为进一步控制和预测灭菌过程保证灭菌水平,应使用统计学方法进行处理。

——本文件做了下列编辑性修改：

——删除了国际标准的前言；

——删除了 9.4.4 列项 a) 中按合适的国际标准(见参考文献)的表述。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利,本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由国家药品监督管理局提出。

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。

本文件所代替文件的历次版本发布情况为：

——YY 0970—2013。

引 言

无菌医疗器械是一种无存活微生物的产品。本文件规定了灭菌过程的确认和常规控制要求,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医疗器械质量管理体系(例如:YY/T 0287—2017)要求的标准制造条件下生产出来的,灭菌前仍可能会带有少量的微生物。灭菌的目的是灭活微生物,从而使非无菌产品转变为无菌产品。

采用医疗器械灭菌的物理因子和/或化学因子对纯种培养微生物灭活的动力学一般能用存活微生物数量与灭菌程度的指数级关系进行很好的描述。这就意味着无论灭菌程度如何,必然存在微生物存活概率。对于已确定的处理而言,微生物的存活概率取决于微生物的数量、抗力及处理过程中微生物存在的环境。因此,不能保证一批经过灭菌处理的医疗器械中的任何一个是无菌的,批量产品的无菌被定义为在其中一个医疗器械中存在活微生物的概率。

其他一些因素也需引起注意,包括所用原材料和/或其部件的微生物状态(生物负载)及其随后的贮存,以及产品生产、装配和包装环境的控制(见 YY/T 0287—2017)。

YY/T 0287—2017 规定了医疗器械生产质量管理体系的要求。该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产品的检验和测试来验证,灭菌就是这样的特殊过程。因此,应对灭菌过程进行确认,对灭菌过程性能进行常规监视并对设备进行维护。

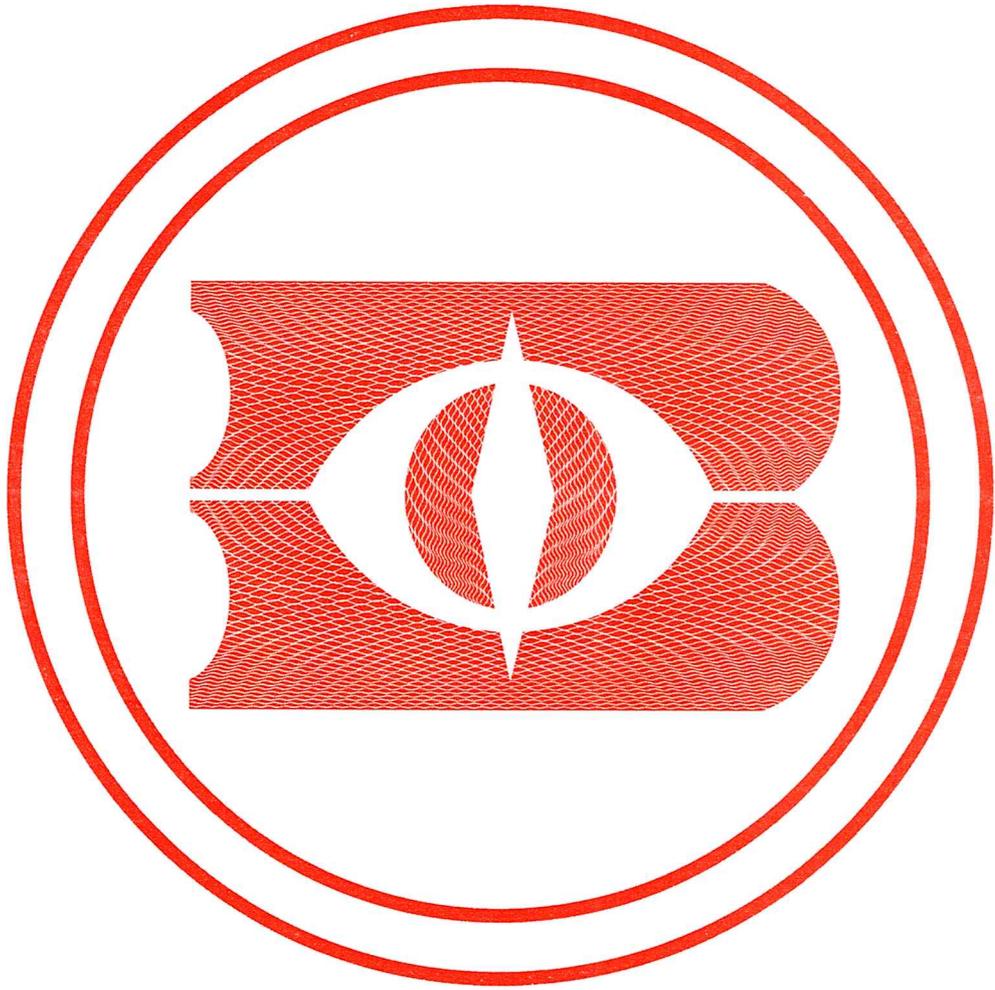
动物组织及其衍生物用作某些医疗器械的组成部分,可能会比非动物来源的材料使医疗器械具有更好的性能。医疗器械中动物源性材料的范围和数量各不相同,这些材料可以是构成器械的主要部件,也可以是产品的涂层或浸渗剂,也可以是生产过程中所用的辅助材料。

如适用于本文件,则要求提供液体化学灭菌过程对一次性使用动物源性医疗器械具有适宜的灭菌效果。医疗器械最常使用的灭菌方式是湿热、干热、辐照和环氧乙烷灭菌。有些动物源性医疗器械可能适用于这些常规灭菌方式(如历史上,羊肠缝合线曾使用辐照灭菌),而另一些医疗器械,如生物心脏瓣膜或组织补片,则不适用于传统灭菌过程。人们已经认识到,在这些特殊情况下必须使用其他灭菌方式。为使医疗器械在灭菌后仍保持组织所需的物理性能,与其他灭菌方式相比更常选用液体化学灭菌。全部或部分用动物源性医疗器械的液体化学灭菌,代表着一类有效灭菌过程建立的特殊情况。同其他灭菌方式一样,液体化学灭菌过程在作为常规使用之前,需要证实和记录其有效性。

液体化学灭菌要求确定生物负载的微生物类型及其对灭菌过程的抗力,以确定适当的参考微生物,该微生物可以是公认的生物指示物也可以是从生物负载中分离的微生物。根据本文件的要求,要确保液体化学灭菌过程的微生物杀灭是可靠的和可再现的,从而可以有充足的理由预测,灭菌后的产品上存在活微生物的概率很低。无菌保证水平(SAL)由制定法规的主要部门确定,因地区或国家而异(例如:EN 556-1 和 ANSI/AAMI ST67)。

暴露于得到适当确认和准确控制的灭菌过程不是确保产品无菌并适合于预期用途的唯一因素。因此,还需考虑以下方面:

- a) 动物组织来源和获得条件;
- b) 使用的原料和/或组件的微生物状况;
- c) 用于产品的清洗和消毒程序的常规控制;
- d) 产品制造、装配和包装过程中的环境控制;
- e) 设备和过程的控制;
- f) 人员及其卫生的控制;
- g) 产品包装方式和包装材料;和
- h) 产品的贮存条件。



医疗保健产品灭菌 一次性使用动物源性 医疗器械的液体化学灭菌剂 医疗器械 灭菌过程的特征、开发、确认和常规控制 的要求

1 范围

本文件规定了对全部或部分来源于动物材料的一次性使用医疗器械进行灭菌的液体化学灭菌剂的特征,以及灭菌开发、确认、过程控制和监控的要求。

本文件适用于液体化学灭菌过程中细菌和真菌污染的风险控制,与其他微生物相关的风险可使用其他方法进行评估(见注 1)。

本文件不适用于:

- 人体来源的材料;
- 病毒和传染性海绵状脑病(TSE)灭活的确认(见注 2 和注 3);
- 原生动物和寄生虫灭活或消除的确认;
- 生产过程中降低生物负载的处理过程(见注 4);
- 灭菌过程对医疗器械使用适宜性的测试评估(见注 5);
- 医疗器械中灭菌剂残留水平的制定(见注 6)。

注 1: 依据 YY/T 0771.1 的描述,动物源性医疗器械风险管理原则的优先应用是十分重要的。ISO 18362 提供了基于细胞的医疗保健产品生产过程的微生物风险控制。

注 2: 液体化学灭菌剂通常用于医疗器械中的动物组织灭菌,可能对传染性海绵状脑病(TSE)例如牛海绵状脑病(BSE)或瘙痒病的致病因子灭活不起作用。因此不宜使用本文件的方法来确认这一类传染因子的灭活。与动物材料的来源、收集与处置相关的风险控制见 YY/T 0771.2。

注 3: 病毒和 TSE 致病因子的灭活或/和消除的确认见 YY/T 0771.3。

注 4: 动物源性医疗器械的生产过程经常包括化学试剂接触,这可以显著减少医疗器械的生物负载。在生产过程之后,医疗器械暴露于特定的灭菌过程中。

注 5: 此类试验是医疗器械设计和开发中的关键组成部分。

注 6: GB/T 16886.17 规定了建立灭菌剂残留可接受限量的方法。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中,注日期的引用文件,仅该日期对应的版本适用于本文件;不注日期的引用文件,其最新版本(包括所有的修改单)适用于本文件。

GB/T 16886.1 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(GB/T 16886.1—2011,ISO 10993-1:2009,IDT)

GB/T 16886.17 医疗器械生物学评价 第 17 部分:可沥滤物允许限量的建立(GB/T 16886.17—2005,ISO 10993-17:2002,IDT)

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

中华人民共和国药典 第四部通则 1101 无菌检验法

YY/T 0567(所有部分) 医疗保健产品的无菌加工[ISO 13408(所有部分)]

注: YY/T 0567 和 ISO 13408 两项标准各部分之间的一致性程度见附录 A。

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

批 **batch**

在确定生产周期中生产的,预期或假设具有相同特征和质量的一定产品的数量。

[来源:ISO 11139:2018,3.21]

3.2

生物负载 **bioburden**

产品和/或无菌屏障系统表面或内部存活微生物的总数。

[来源:ISO 11139:2018,3.23]

3.3

载体 **carrier**

放置试验微生物的支持材料。

[来源:ISO 11139:2018,3.33]

3.4

D 值 **D value**

在规定的条件下,灭活试验微生物总数的 90%所需的时间或剂量。

[来源:ISO 11139:2018,3.75]

3.5

维持时间 **holding time**

过程参数保持在规定允差范围内的阶段。

[来源:ISO 11139:2018,3.133]

3.6

灭活曲线 **inactivation curve**

显示在规定的条件下随暴露于微生物因子的递增而降低的微生物总数的图表。

[来源:ISO 11139:2018,3.137]

3.7

染菌载体 **inoculated carrier**

在其表面或内部接种规定数量测试菌的支持性材料。

[来源:ISO 11139:2018,3.144]

3.8

安装鉴定 **installation qualification**

用客观证据来建立过程设备和辅助系统安装的所有关键性能符合已批准规范的过程。

[来源:ISO 11139:2018,3.220.2]

3.9

液体化学灭菌剂 **liquid chemical sterilizing agent**

在规定条件下实现无菌且有足够灭菌活性的化学溶液(液体)。

[来源:ISO 11139:2018,3.288]

- 3.10
微生物灭活/灭活 **microbial inactivation/ inactivation**
微生物生长和/或繁殖能力的减少。
[来源:ISO 11139:2018,3.172]
- 3.11
运行鉴定 **operational qualification**
证明已安装的设备按运行程序使用时能在预定限值内运行,获得并形成文件化证据的过程。
[来源:ISO 11139:2018,3.220.3]
- 3.12
参数放行 **parametric release**
根据能证明灭菌过程参数在规定允差范围内的记录,声明该产品无菌。
[来源:ISO 11139:2018,3.193]
- 3.13
性能鉴定 **performance qualification**
用客观证据来建立,在预期条件下,生产过程可以持续生产出满足所有预期要求的产品的过程。
[来源:ISO 11139:2018,3.220.4]
- 3.14
产品族 **product family**
以被确认为相同的评估和处理目的的相似属性区分的产品集合或子集合。
[来源:ISO 11139:2018,3.218]
- 3.15
参考微生物 **reference microorganism**
公认的菌种保存库获得的菌株。
[来源:ISO 11139:2018,3.228]
- 3.16
再鉴定 **requalification**
为证实某一规定过程持续合格而重新进行的部分确认活动。
[来源:ISO 11139:2018,3.220.5]
- 3.17
规定 **specify**
在批准的文件内详细说明。
[来源:ISO 11139:2018,3.259]
- 3.18
无菌的 **sterile**
无存活微生物的。
[来源:ISO 11139:2018,3.271]
- 3.19
无菌屏障系统 **sterile barrier system;SBS**
为了产品在使用时保持无菌,防止微生物进入的最低限度的包装。
[来源:ISO 11139:2018,3.272]
- 3.20
无菌 **sterility**
无微生物存活的状态。

[来源:ISO 11139:2018,3.274]

注:实际上,绝对无微生物存活的状态是无法被证实的。

3.21

灭菌保证水平 sterility assurance level;SAL

灭菌后产品上出现单个活微生物的概率。

[来源:ISO 11139:2018,3.275]

注:SAL为以10为底数的负指数。

3.22

灭菌 sterilization

经确认的使产品无存活微生物的过程。

[来源:ISO 11139:2018,3.277]

注:在灭菌过程中,微生物的灭活特性用指数函数表示,因此,任何单件产品上活微生物的存在可以用概率表示。概率可以减少到很低,但不可能降到零。

3.23

贮存液 storage solution

用以保存最终状态医疗器械的液体。

[来源:ISO 11139:2018,3.290]

3.24

替代品 surrogate product

在灭菌过程的替代产品和与实际产品相当的模拟物。

[来源:ISO 11139:2018,3.291]

3.25

无菌检验 test for sterility

产品经过灭菌过程或无菌加工过程处理后,按照药典上的规定对产品进行的技术操作。

[来源:ISO 11139:2018,3.298]

3.26

组织 tissue

细胞组织、细胞及其细胞外成分、或细胞外成分。

[来源:ISO 11139:2018,3.303]

3.27

确认 validation

通过提供客观证据,认定满足预期用途或应用要求规定的过程。

注1:确认的客观证据是实验或例如进行选择计算或文件评审等其他测算的形式。

注2:“确认的”通常是指定的相应状态。

注3:确认的使用环境可以是真实的或模拟的。

注4:对于液体化学灭菌剂的灭菌可作为一个整体方案进行确认,包括安装鉴定、运行鉴定和性能鉴定。

4 通则

4.1 灭菌过程的开发、确认和常规控制是医疗保健产品实现的关键因素。对全部或部分来源于动物材料的一次性使用医疗器械进行灭菌的液体化学灭菌剂的特征,以及灭菌开发、确认、过程控制和监控可参见附录B。为确保本文件规定要求的一致实施,需建立、实施和维护必要的过程。与灭菌过程的设计、确认和常规控制相关的特别重要的过程包括但不限于:

——文件控制,包括记录;

- 管理职责的分配；
- 提供足够的资源,包括胜任的人力资源和基础设施；
- 外部供方的产品控制；
- 全过程产品的标识和追溯性,和
- 不合格品的控制。

注: YY/T 0287—2017 涵盖了医疗器械质量管理体系的所有阶段以达监管目的。医疗保健产品的国家和/或地区法规要求条款需实施全质量管理体系且需合格评定机构评定。

4.2 应规定为满足本文件要求使用的所有设备(包括测试设备)的校准过程。

5 灭菌剂特征

5.1 概述

本章内容包括定义液体化学灭菌剂,证明其灭菌效果,识别影响灭菌效果的因素,评估接触液体化学灭菌剂对材料的影响,并识别人员安全和环境保护的要求。

注: 贮存溶液用于液体化学灭菌剂的情况下,第5章的要求适用于贮存溶液、医疗器械和无菌屏障系统的内表面。

5.2 灭菌剂

5.2.1 应对液体化学灭菌剂做出相关规定,如适用,应包括:

- a) 液体化学灭菌剂配方,包括活性成分的浓度和 pH 值;
- b) 失效日期;
- c) 灭菌剂不得重复使用的声明;
- d) 贮存条件。

液体化学灭菌剂的要求应考虑可能的污染物对用于预期用途所加工的动物材料适用性的影响。

5.2.2 应规定液体化学灭菌剂在使用前确保无存活微生物的方法。

5.3 微生物杀灭效果

5.3.1 微生物杀灭效果研究应包含:

- a) 证明液体化学灭菌剂对一系列有代表性微生物的杀灭作用;

注1: 如果液体化学灭菌剂是商业化的,标明预期用途和获得监管机构批准,微生物有效性可通过液体化学灭菌剂的制造商提供的参考微生物的数据证明,医疗器械制造商进行验证。

注2: 微生物选择指南参见表 B.1。

- b) 识别影响液体化学灭菌剂杀灭作用的过程变量,如时间、温度、液体化学灭菌剂浓度和 pH 值(应考虑过程变量间潜在的相互作用);
- c) 评估可能对液体化学灭菌剂的传送或/和分布产生不利影响和影响其有效性的因素(如,由于微生物可能存在于细胞/组织结构内,液体化学灭菌剂应能确保达到所有区域);
- d) 采用具有最低杀灭活性的过程变量组合,评估液体化学灭菌剂在公差范围内的灭菌效果。

5.3.2 微生物杀灭效果研究应包括筛选试验,以识别对此灭菌过程具有高抵抗力的微生物。既应包括来自产品生物负载和生产环境中的微生物,也应包括已知天然耐受液体化学灭菌剂的参考微生物。

5.4 材料影响

5.4.1 应对暴露于液体化学灭菌剂中的医疗器械组成材料的物理或/和化学性质及使用的适用性的影响进行评估。用于评估的材料应选取可能使用液体化学灭菌剂处理的材料。

5.4.2 如果产品需重复暴露于液体化学灭菌剂中,应使用对材料影响最大的过程参数组合评估重复暴

露对组分材料性能的影响。

5.4.3 应记录测试材料和所有测试结果,以及暴露于液体化学灭菌剂前、后的材料性能评估标准。

5.5 安全和环境

5.5.1 应规定液体化学灭菌剂材料安全数据说明书(SDS)或类似的安全信息。SDS可由化学试剂的供应商提供,或作为液体化学灭菌剂实验研究的前提条件准备。

5.5.2 在液体化学灭菌剂的使用期间或使用后,不管是特定原因还是偶然原因,都应对任何可能被释放的物质对环境的潜在影响进行评估并建立该物质的控制措施。该评估过程,包括其潜在影响(如有)和控制措施(如识别),都应予以记录。

6 过程和设备特征

6.1 概述

本章旨在定义整个灭菌过程和实现安全及可重复的灭菌过程所必需的设备。

6.2 过程特征

6.2.1 应规定过程参数及其公差。公差应基于:

- a) 对产生最低效力的过程参数组合的了解,和;
- b) 生产出可接受的产品。

6.2.2 应规定监视和控制过程变量的方法。

6.2.3 为保证灭菌效果,应规定灭菌前产品的任何处理过程。

6.2.4 为保证产品安全性,灭菌后产品的任何处理应被规定为灭菌过程的一部分。

6.3 设备特征

6.3.1 灭菌设备过程参数应规定允许公差且设备的安全使用应形成规范。

6.3.2 规范应包括但不局限于:

- a) 设备及必要辅助设施的描述,包括构造材料;
- b) 特定液体化学灭菌剂(见 5.2)的制备,包括任何必要的添加物或前道工序的交付物;
- c) 灭菌过程监视和控制设备的描述,包含传感器特征及其位置、指示和记录设备;
- d) 灭菌设备的任何故障识别(若适用);
- e) 任何安全装置,包括人员和环境的保护装置;
- f) 安装要求,包括排放控制(若适用);
- g) 灭菌设备内液体化学灭菌剂贮存条件以确保液体化学灭菌剂的质量和成分在规定范围内(若适用)。

6.3.3 用于过程控制或监控的软件应按照满足质量管理体系要求进行开发和确认,以提供软件满足设计规范的文档证明。

注:指南见 GB/T 19003。

6.3.4 应提供方法,以确保控制功能的故障不会导致过程参数记录失效,致使无效过程显示为有效过程。这可以通过使用独立的控制和监视系统或控制和监视之间的相互检查来实现,该交互检查可识别偏差并显示故障。

7 产品定义

7.1 本章定义了使用液体化学灭菌剂灭菌的产品,包括产品灭菌前的微生物特性及灭菌产品的呈现形式。

7.2 应规定待灭菌产品(包含尺寸)及灭菌前条件,若适用,应包括辅助部件及包装,并应考虑组织的生物负载、数量和类型以及有机与无机污染。

7.3 可将产品归类到某个产品族。应规定对产品归类到产品族的标准,并应考虑生物负载。应考虑与之前已确认的产品、包装或装载模式的等效证明,以满足本项要求。任何等效证明应形成文件。

7.4 灭菌前产品生物负载应依据 GB/T 19973.1 要求进行测定。

注:目的是使灭菌前的原材料、产品和制造过程的生物负载维持在一个稳定和较低的水平。

7.5 产品及其包装的设计应能使其与液体化学灭菌剂接触。应确定产品最难灭菌的部位。

7.6 应证实灭菌过程对产品功能或包装无不利影响,并形成文件。若产品允许再次灭菌,应评估其影响并形成文件。

7.7 产品灭菌后,应按照 GB/T 16886.1 的要求对其进行生物安全性和产品使用适宜性的评价。应按照 GB/T 16886.17 进行风险评估,以识别和规定产品中过程残留物的限度。

7.8 当产品是以浸泡在液体化学灭菌剂或贮存液中提供时,应在产品使用说明书中规定使液体化学灭菌剂或贮存液的残留物降低到可接受范围内的方法。可接受范围应根据 GB/T 16886.17 进行确定。

8 过程定义

8.1 目标

过程定义是根据已定义的产品(见 7.2),在不影响其安全、质量和性能的情况下,来获得灭菌过程的详细规范。灭菌过程应形成文件。过程定义可在用于生产用灭菌柜或研究用灭菌柜中进行。

8.2 灭活动力学确定

8.2.1 应建立适用于规定产品的灭菌过程。这应通过灭活动力学测定(见附录 C 的 C.1)完成,并由此确定过程参数。应建立对已知抗力微生物灭活动力学的经验数学关系,并能对其经受一特定处理的微生物存活概率进行预测。

注:如果液体化学灭菌剂是商业化的,标明预期用途和获得监管机构批准。灭活动力学可通过液体化学灭菌剂的制造商提供的参考微生物的数据证明,医疗器械制造商进行验证。

8.2.2 灭活动力学应由灭活曲线确定,灭活曲线由在微生物杀灭效果研究(见 5.3)中识别具有高抗力微生物的存活数量的 \log_{10} 值对维持时间做图构建。如在微生物杀灭效果研究中分离自生物负载或生产环境的微生物抗力接近或超过参考微生物,灭活曲线应以生物负载或环境分离菌和参考菌株进行构建。如生物负载或环境分离菌抗力皆小于参考菌株,则灭活曲线仅采用参考菌株进行构建。

8.2.3 至少,应采用微生物杀灭效果研究中确定的可得到最低杀灭率的过程参数(例如液体化学灭菌剂浓度、温度和 pH 值)组合来建立灭菌动力学。选择这些过程参数的依据应形成文件。

8.2.4 灭活曲线应包括至少五个点且微生物数量减少至少千倍。微生物应接种至医疗器械上具有代表性的载体材料上。如可能,灭菌前生物负载中代表微生物应在组织载体上进行诱导生长(见 C.1)。

若产品不适用于上述方法,可使用最大可能数(MPN)法。若用 MPN 法,需有合理依据并形成记录。

微生物的 D 值应基于微生物杀灭效果研究(见 5.3.1)按照 8.2.2 方法进行测定。只有当灭活曲线(微生物存活数量与暴露时间的对数关系图)是线性的,才可以计算得到 D 值。若发生线性偏差,则很

难以对灭菌过程进行预测。宜进一步研究这些偏差以更好的表征灭活动力学。

8.2.5 过程定义应按照附录 C.1 或 C.2 进行。对于线性过程,灭菌过程的作用时间应不少于公式(1)。

$$D[6 + \log_{10}(100 + B)] \dots\dots\dots(1)$$

式中:

D —— 在性能鉴定过程中所确定的最高抗力微生物(见 8.2.4)的 D 值;

B —— 按 GB/T 19973.1 要求估计出的生物负载值。

若微生物性能鉴定中采用过度杀灭法,则灭菌过程的维持时间应不少于灭活参考微生物(菌量不少于 10^6)确定的维持时间的 2 倍或 $12D$, D 是性能鉴定过程中所确定的最高抗力微生物的 D 值。

不管采用何种方法,均应构建灭活曲线。

注:本条款规定提供了至少 1×10^{-6} 的微生物存活概率。YY/T 0615.1 规定这是最终灭菌医疗器械标示无菌的要求。

8.2.6 应规定产品对液体化学灭菌剂的最长维持时间。

8.3 中和方法

在对存活微生物进行恢复培养前,应对液体化学灭菌剂的中和方法进行确认。方法本身不应对其结果解释有不利影响。

8.4 安全、质量和性能

在经过规定灭菌过程后,产品应符合安全、质量和性能的规定要求。

9 确认

9.1 概述

确认的目的是证明在过程定义(见第 8 章)中建立的灭菌过程对负载可以有效并可重复地实现灭菌。确认由几个鉴定阶段组成,具体如下:

- 安装鉴定;
- 运行鉴定;
- 性能鉴定。

安装鉴定是证明灭菌设备及其辅助设施已按照其规范提供和安装(如适用)。可在设备空载或使用适当的测试材料来进行运行鉴定,以证明设备可完成已定义的灭菌过程。

性能鉴定是指使用产品(或替代品)证明设备始终按照预定标准运行且该过程可生产无菌和符合规定要求产品的确认阶段。

注:如果贮存液用于液体化学灭菌剂,在安装鉴定、运行鉴定和性能鉴定时需考虑灭菌过程中容器作为无菌屏障系统的充分性,以证明其适用性和重现性。

9.2 安装鉴定

9.2.1 设备

9.2.1.1 用于灭菌过程的设备,包括其辅助设施,应予以规定。

9.2.1.2 应规定设备的操作步骤。这些操作步骤应包含但不限于以下内容:

- a) 按步骤的操作说明;
- b) 故障条件,指明故障的特征和采取的解决措施;
- c) 维护保养和校准的说明,和;

d) 技术支持的联系信息。

9.2.2 安装

9.2.2.1 应规定设备安装地点,包括要求的服务。任何特殊的预防措施和条款应予以明确(如安全设备)。

9.2.2.2 应规定安装技术说明书,包括人员健康和安全的说明。

9.2.2.3 若适用,液体化学灭菌剂的安全存储条件应形成文件,以确保其质量和组分保持在规定的范围内。

9.2.2.4 在运行鉴定之前应对用于监控、控制、指示或记录的所有使用仪器(包含任何测试设备)的校准状态进行确认。

9.3 运行鉴定

9.3.1 应证实所有安装设备及辅助设施是按预期计划运行。

9.3.2 运行鉴定应该证明安装的设备有能力在过程控制文件(见 8.1)的允许公差范围内运行。

9.4 性能鉴定

9.4.1 通用要求

应进行物理性能鉴定和微生物性能鉴定,并提供相应的文件证明设备安装和操作符合操作规范,且能持续按照相应预设标准生产出满足规定要求的产品。

9.4.2 微生物性能鉴定

9.4.2.1 通用要求

9.4.2.1.1 微生物性能鉴定应证明灭菌过程的应用能实现规定的无菌保证水平。这可按照满足 9.4.2.2 或 9.4.2.3 要求的相关规范来进行确认。除了以下情形,微生物性能鉴定应在生产用灭菌柜中进行。微生物性能应采用经鉴定过的在给定公差范围内可产生最低杀灭率的过程参数组合(如液体化学灭菌剂浓度、温度、pH 值)进行鉴定。选择参数的依据应形成文件。鉴定的相关流程顺序可参见附录 D。

9.4.2.1.2 微生物性能鉴定应确定产品/负载组合在生产用灭菌柜中的设定过程的有效性。

9.4.2.1.3 若过程定义不是在生产用灭菌柜内采用产品装载模式确定的,则微生物性能鉴定应在生产用灭菌柜内运行至少三个部分周期或半周期,以确定过程定义中获得的数据。附录 C 进行了详细描述。

9.4.2.1.4 微生物性能鉴定中使用的产品应满足以下要求:

- a) 在过程定义中确定的并对该过程具有最高抗力的微生物在产品(或替代品)最难灭菌部位进行染菌。若适用,微生物应在产品上进行诱导生长。
- b) 对于放置在单个容器中进行液体化学灭菌的产品,应对单个容器在生产用灭菌柜中放置的最难灭菌条件进行描述。
- c) 对于规模化产品灭菌,将生物指示物引入到生产环境中是不实际的,可能无法在生产设备中进行性能鉴定。这种情况下,可使用液体化学灭菌剂与产品相似体积比及相似材料制成的规模化容器。通常若大量产品单元一起处理,只要灭菌剂/物品的体积比相同,则可以使用较少数量的物品。

9.4.2.1.5 接种到产品上的微生物比诱导的微生物在液体化学灭菌剂作用下更容易洗脱。应在微生物性能鉴定中对微生物洗脱程度进行评估。

9.4.2.2 参考微生物/生物负载结合法

选择比常规杀灭率更低的条件将染菌产品暴露于一系列递增时间中处理。计算灭活率,基于对生物负载的了解,按照过程定义预测的时间下能达到规定无菌要求的处理应当进行验证。经过灭菌剂维持时间递增而其他参数保持不变的周期处理后,使用以下方法之一确定过程的杀灭率:

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

注:附录 C.1 给出了详细方法描述。

9.4.2.3 过度杀灭法

9.4.2.3.1 接种为 10^6 参考微生物的产品暴露于一半维持时间(见 9.4.2.3.2)或过程定义中设定的部分维持时间(见 9.4.2.3.3)。

9.4.2.3.2 对于半周期法,应运行三次连续的半暴露周期。

每次半周期暴露后应无存活微生物。这是说明在半周期灭菌时间内微生物减少大于 $6\log_{10}$ 的简单方法。

由于灭活动力学可能是非线性的,经半周期暴露后可能有某些微生物存活下来。对于灭菌过程的灭菌动力学不成线性关系的,应通过外推法建立相应的灭活动力学。应通过已确认的计数方法,来证明微生物数量减少了 $6\log_{10}$ 。若灭活动力学为非线性,应采用统计学方法进行处理。

注:附录 C.2 提供了附加指南。

9.4.2.3.3 对于 $12D$ 周期算法,应运行三次连续部分周期。基于灭活曲线中确定的 D 值,应通过部分周期 \log_{10} 下降值外推计算全周期的 \log_{10} 下降值,以确认 $12D$ 值。

注:在附录 C.1 和 C.2 中给出了详细步骤描述。

9.4.3 物理性能鉴定

9.4.3.1 应确定在过程定义中(见 8.2.1)建立的温度过程参数的符合性以及灭菌柜中单个产品容器中温度的再现性。

9.4.3.2 应确定在灭菌过程前、后的液体化学灭菌剂 pH 值和浓度。

9.4.3.3 应证明待灭菌的单个包装的装载模式是合适的。

9.4.3.4 如采用规模化的灭菌过程,应通过三次连续过程运行确定容器内和产品组织内部的液体化学灭菌剂温度。

9.4.3.5 在规定的允差范围内,性能鉴定应包含至少三次成功灭菌过程以证明过程的再现性。应对于性能鉴定超出允差范围的结果进行审核并在新的灭菌暴露前采取纠正措施。

除非发现超出规定允差范围与正在确认的过程有效性因素无关,否则应进行连续的三次成功运行。这些与灭菌过程性能无关的因素应记录并形成文件。

9.4.4 无菌加工鉴定

如果在灭菌过程完成后进行任何无菌操作(例如:医疗器械的无菌转移,溶液无菌转移至或从医疗器械的最终容器中转移),则:

- a) 应对用于制造部件(如:最终产品容器、进行无菌转移使用的设备、贮存液)的灭菌方法进行确认和常规控制;
- b) 应按照 YY/T 0567 的相关要求对液体化学剂灭菌后的转移程序进行确认。

9.5 确认的审核与批准

9.5.1 本条款是审核确认数据并形成文件,与批准的灭菌过程方案相对比,以确定其可接受性,并批准过程规范。当无菌转移作为制造过程的一部分时,应包含该步骤的确认数据。

9.5.2 在产品定义、过程定义、安装鉴定、运行鉴定和性能鉴定过程中收集或产生的信息应记录并审核其可接受性,并应记录审核的结果。

9.5.3 应编制确认报告。报告应包含或引用完整的过程规范,包括过程参数和公差。任何偏离或修改过程计划的理由应做解释并形成文件。过程规范应详述以下方面:

- a) 根据 GB/T 19973.1 确定生物负载的测试频率和方法以及行动水平;
- b) 液体化学灭菌剂和容器的准备以及实施无菌转移的环境规范;
- c) 授权进行无菌转移的培训和认证标准;
- d) 确认液体化学灭菌剂溶液无菌的方法;
- e) 液体化学灭菌剂的配方,包括其组成成分的规格;
- f) 灭菌过程前后液体化学灭菌剂的 pH 值;
- g) 灭菌过程前后液体化学灭菌剂的浓度;
- h) 产品与液体化学灭菌剂接触的生产设备的规范,包括构造材料、尺寸和预处理的细节,如适用,确保不存在活微生物;
- i) 每单位液体化学灭菌剂体积待灭菌产品的数量;
- j) 维持时间;
- k) 灭菌温度;
- l) 过程定义中其他任何过程变量;
- m) 对存放灭菌后产品贮存液的灭菌方法。

9.5.4 对某一特定设备的确认也适用于其他设备的情形,其理由应形成文件。

10 常规监视和控制

10.1 常规监视和控制的目的是证明已确认和规范的灭菌过程作用于产品。

10.2 灭菌前的生物负载应在规定时间间隔内按照 GB/T 19973.1 的要求进行测定。若在灭菌前的生物负载常规测定中分离出不同于微生物杀灭效果研究(见 5.3)或过程定义(见 8.2)中的微生物时应对其进行抗力评估。若新分离微生物可能对灭菌过程的抗力更强,应按 5.3.2 方法进行研究。

10.3 应记录并保留每一批灭菌产品的数据,以证实符合灭菌过程规范。这些数据应至少包括下列内容:

- a) 最终容器灭菌过程变量;
- b) 若适用,贮存液灭菌过程中需监视的过程变量;
- c) 灭菌前和灭菌后液体化学灭菌剂的浓度;
- d) 灭菌前和灭菌后液体化学灭菌剂的 pH;
- e) 液体化学灭菌剂制备过程中需监视的过程变量;
- f) 若适用,无菌溶液过滤膜的完整性测试结果;
- g) 灭菌维持时间;
- h) 维持时间过程中的温度;
- i) 若适用,无菌转移过程中符合 YY/T 0567.1 要求的环境监视结果;
- j) 若适用,贮存液和液体化学灭菌溶液制备过程、灭菌过程控制及无菌转移过程的相关记录;
- k) 灭菌产品的或产品族序列号或(其他唯一性识别)。

10.4 若使用参数放行(仅用于最终灭菌产品),除 10.3 节下要求外,还应记录以下数据:

- a) 灭菌维持时间两个已确认的最差温度条件下的位置的温度监控(两个独立的传感器);
- b) 产品使用已确认的装载模式;
- c) 若使用,循环系统状态的确认;
- d) 若适用,应测定每批处理的动物组织中的生物负载及其抗力。

10.5 对于每批最终灭菌产品的常规放行,应检查其是否有微生物存活,至少包括:

- a) 最终贮存液,和;
- b) 以下至少一项;
 - 1) 成品;
 - 2) 已完成全部生产过程但不合格的产品;
 - 3) 证明能代表该医疗器械并已经过全部生产过程的分离动物组织或器械其他部分或两者。

10.6 对于灭菌后进行无菌包装的每批产品,应使用《中华人民共和国药典》第四部通则 1101 无菌检验法对以下项目检测是否有活菌存在:

- a) 最终贮存液,和;
- b) 至少:
 - 1) 成品;
 - 2) 已完成全部生产过程但不合格的产品;
 - 3) 证明能代表该医疗器械并已经过全部生产过程的分离动物组织或器械其他部分或两者。

11 产品灭菌放行

11.1 应规定一个或多个产品灭菌放行程序。这些程序应定义符合性标准。

- a) 对于参数放行,程序应包括符合 10.3 所述的过程规范以及 10.4 规定的附加要求。参数放行仅在采用终端灭菌过程时适用。
- b) 对于最终灭菌产品的常规放行,程序应包含符合 10.3 所述的过程规范,且按 10.5 所述培养后无微生物生长。
- c) 对于独立容器或规模化产品灭菌后进行产品或溶液的无菌转移的常规放行,程序应符合 10.3,若适用,10.4 所述的过程规范,且按 10.6 所述培养后无微生物生长。

11.2 如果发生下述情形,则应认为给定的灭菌过程不合格,按照不合格产品进行处置:

- a) 过程变量超出文件规定的允差范围;
- b) 微生物试验培养后有微生物生长(见 10.5 和 10.6)。

12 保持灭菌过程有效性

12.1 通用要求

用于确保灭菌产品状态的系统,应证明其持续有效。该系统包含产品生物负载的常规监视和/或降低生物负载有效性的监视。

12.2 设备维护

12.2.1 应按形成文件的程序计划和实施预防性维护。每个计划维护任务的程序及其执行频率应予以规范和记录。全部规定的维护工作顺利完成并记录后,设备才可用于处理产品。

12.2.2 应保存维护记录。应由指定人员定期审核维护计划、维护程序和维护记录。

12.3 再鉴定

12.3.1 确认和任何后续的再鉴定数据应至少每年进行一次审查,对是否需要再鉴定及其范围的依据进行阐释并形成文件。

12.3.2 除非有足够的证据证明灭菌过程的持续适宜性,否则应进行再鉴定。确认和再鉴定数据的审查程序应当记录在案,并保留再鉴定记录。应按照规定接收准则和形成文件的程序,在规定的时间内对规定设备进行灭菌过程的再鉴定。

12.3.3 应编制再鉴定报告。报告应由负责编制、审核和批准先前确认报告的相同职能/组织的指定人员签发。

12.3.4 参数放行过程的再鉴定应至少每年进行一次,并应当包含微生物性能鉴定和物理性能鉴定。

12.3.5 液体化学灭菌剂灭菌后进行的无菌转移程序的再鉴定频率应符合 YY/T 0567 要求。

12.4 变更评估

12.4.1 应对可能影响灭菌过程的设备的任何变更进行评估。若灭菌过程受影响,则应重复部分或全部安装鉴定,运行鉴定及性能鉴定。该评估的结果,包括达成决定的理由,应予以记录。

12.4.2 产品、包装或灭菌产品的呈现形式发生任何变更,应评估其对灭菌过程持续有效性的影响。过程定义中必须重复的部分应基于变更的性质进行确定。该评估的结果,包括达成决定的理由,应予以记录。

附 录 A

(资料性)

YY/T 0567 与 ISO 13408 各部分之间的一致性程度

用 YY/T 0567(所有部分)代替 ISO 13408(所有部分),两项标准各部分之间的一致性程度如下:

- YY/T 0567.1—2013 医疗保健产品的无菌加工 第 1 部分:通用要求(ISO 13408-1:2008, IDT);
- YY/T 0567.2—2021 医疗产品的无菌加工 第 2 部分:过滤(ISO 13408-2:2018, MOD);
- YY/T 0567.3—2011 医疗保健产品的无菌加工 第 3 部分:冻干法(ISO 13408-3:2006, IDT);
- YY/T 0567.4—2011 医疗保健产品的无菌加工 第 4 部分:在线清洗技术(ISO 13408-4:2005, IDT);
- YY/T 0567.5—2011 医疗保健产品的无菌加工 第 5 部分:在线灭菌(ISO 13408-5:2006, IDT);
- YY/T 0567.6—2011 医疗保健产品的无菌加工 第 6 部分:隔离器系统(ISO 13408-6:2005, IDT);
- YY/T 0567.7—2016 医疗保健产品的无菌加工 第 7 部分:医疗器械及组合型产品的替代加工(ISO 13408-7:2012, IDT)。

附 录 B
(资料性)
应用指南

B.1 范围

本指南不作为评定是否符合本文件的检查清单。

注：为便于参考，本附录中条款的编号与本文件规范部分中的编号相对应。

为达到与规定的要求的符合性，本指南给出了公认的合适的解释和方法。本指南旨在帮助对该标准的统一理解和执行，也可使用本指南之外的方法，但宜证实所采用的方法能有效符合本文件的要求。

本指南并非面面俱到，而是着重阐述需引起注意的方面。本指南结合案例说明如何满足本文件相关要求，并对可以达成相同目的的其他方法予以认可。本指南还提供了如何满足标准要求的一般性建议，并对于不熟悉医疗器械灭菌的人员应该引起重视的方面予以提示。

B.2 规范性引用文件

规范性引用文件给出的要求是本文件的要求，但引用程度仅在于本文件的引用部分，引用部分可能是整个标准或仅限于特定条文。

B.3 术语和定义

无指导提供。

B.4 通则

B.4.1 文件

B.4.1.1 YY/T 0287—2017 规定了文件和记录的控制要求。在 YY/T 0287—2017 中有关于文件生成和控制(包括规范和程序)以及记录的要求。本文件规定的程序需制定、记录、实施和维护。

需规定液体化学灭菌剂的特征，灭菌过程的开发，确认和常规控制和灭菌后的产品放行的程序。

本文件规定的文档，包括记录，在发布前和变更后均经过指定人员的审核和批准。

文件控制确保可获得适用文档的有关版本。

应保持记录以提供符合本文件要求的证据。应规定记录的标识、储存、安全和完整性、检索、保留和处置所需的控制。

应规定文件(包括记录)的保存期限。

应规定实施和满足本文件中所述要求的责任和权限。责任应分配给有能力的人员，这些人员应具有适当的教育、培训、技能和经验。YY/T 0287—2017 规定了职责和权限和人力资源的要求，规定了与管理承诺、顾客关注、质量方针、策划、职责、权限、沟通和管理评审相关的管理职责要求。不同层级人员所需的资格、培训和经验水平取决于其所从事的工作。GB/T 19004 中给出了质量管理体系组成部分中培训方面的一般指南。宜对具有以下职责的人员进行特定的资格认定和培训：

- a) 微生物检测；
- b) 化学分析和配方；
- c) 设备安装；
- d) 设备维护；
- e) 物理性能鉴定和微生物性能鉴定；
- f) 常规灭菌器操作；
- g) 校准；

- h) 过程设计;
- i) 设备规范。

如果本文件的要求由具有独立质量管理体系的组织承担,各方的职责和权限由书面协议规定。应规定采购的程序,确保采购的产品符合规定的采购信息。

应规定产品的标识和可追溯性程序。这些程序确保在产品实现过程中对产品状态的识别。在整个生产和储存过程中应保持产品状态的标识,以确保只有通过所要求的检验和试验的产品才能被放行。

应规定判定为不合格品的控制和纠正、纠正措施和预防措施的程序。这些程序确保对不符合要求的产品进行识别和控制,以防止其非预期的使用或交付。应保留不合格的特性以及随后所采取的任何措施记录,包括评价、调查和决策的理由说明。

采取措施消除不合格的原因,以防止不合格的再次发生,并采取措施防止潜在不合格的发生。及时采取必要的纠正措施。纠正措施和预防措施与所发生的不合格影响成正比。

B.4.1.2 规定了满足本文件要求的所有设备的校准,包括用于测试的仪器的校准,应符合YY/T 0287—2017中7.6或ISO 10012的校准系统。

B.5 灭菌剂特征

B.5.1 通过微生物过程定义来表征液体化学灭菌剂的阶段包含微生物的采集,表征,抗力筛选的挑战测试,对灭菌过程具有最大抗力代表微生物的识别,存活曲线的构建,最终对组织载体上已确定的参考微生物的灭活进行评估(见5.3和8.2)。

通常情况下,对产品上所有分离菌种进行灭活研究是不切合实际的,宜采用筛选试验。通过将组织样品置于低于灭菌过程的条件下,可以很快地分离出具有较高抗力的菌种,并用于灭活研究。

由于灭菌过程中单一使用一种液体化学灭菌剂进行灭菌,在对存在并有可能在灭菌过程中表现出显著抗力的微生物进行检定、筛选和测试时,必须保持警惕。生产过程中有存在引入新微生物或微生物自发变异的风险,而这些微生物对灭菌过程的抗力可能比原始试验或已确认微生物的抗力水平更高。因此宜建立对生产过程和环境中存在微生物的抗力进行不断筛选与评价的程序(微生物分离筛选程序)。宜进行微生物筛选过程,以确保新的或变异微生物及时分离出来并得到评价。

B.5.2 微生物的分离筛选程序宜包括以下三个阶段:

- a) 微生物分离菌的采集:宜从医疗器械生产过程和环境中采集微生物分离菌。微生物的采集宜首先采集灭菌前已知存在于产品上的微生物和生产过程中那些在化学处理溶液中有可能存活的微生物(过程或生物负载分离菌)。如果这些微生物是能够在这些处理的化学品中存活,则除产品上的生物负载外,还宜从产品的生产环境中采集分离菌。所指的环境可包括(但不限于此)处理溶液、工作台表面、纯化水系统、原材料和人员。表B.1列举了需要额外考虑的微生物类别。
- b) 微生物分离菌的表征:对用于评价的微生物分离菌宜进行表征和/或鉴别,以供将来进行参考。表征宜至少包括:菌落形态、细胞形态、革兰氏染色和生长速率描述。可能时,最好鉴定到种和亚种水平。
- c) 挑战试验(筛选):微生物分离菌的挑战试验宜按照5.3.2的要求进行。宜全面评价在初始挑战试验中表明对此灭菌过程具有显著抗力的微生物分离菌的致死率,并与初始过程定义和确认研究中使用的微生物进行比较。宜评价挑战微生物分离菌对整个灭菌过程的相对抗力。

初始挑战试验方法包括:

- 将组织样品或含有分离微生物的菌悬液(含菌量: 10^5 cfu)暴露于过程标准中最低条件的液体化学灭菌剂中,用在性能鉴定过程中能杀灭相似数量最大抗力微生物的部分周期时间进行灭菌。如果暴露后,能检测到存活微生物,这表明此分离菌的抗力与性能鉴定中使用的最高抗力微生物相当。宜对该分离菌进行全面表征,并对其进行详细的灭活动力学研究。
- 将含菌量至少为 10^5 cfu的微生物分离菌的悬液暴露于液体化学灭菌剂中,暴露时间等于参考微生物D值的1倍~2倍。若试验完成后仍能检出活菌,则表明该分离菌株的D值至少是参

考微生物 D 值的 20%~40%(分别)。应对经历此次有限暴露时间的分离菌进行灭活研究,以确定其在菌悬液中的 D 值。如果在此条件下确定的 D 值大于参考微生物 D 值的 50%,那么应对此分离菌进行表征,并按照 8.2.4 中描述确定其在产品(或替代的载体)中的灭活动力学。

B.5.3 选作鉴定的参考微生物至少能代表最终灭菌前的生物负载的抗力。宜记录选择的微生物及其选择的理由。

选定参考微生物的抗力,应至少和萎缩芽孢杆菌(*Bacillus atrophaeus*)的抗力一样。参考微生物应从公认的菌种保存库中或其他可溯源的菌种库中进行指定。

在表 B.1 给出了已得到应用的一些微生物的示例。已证实表中所列动物组织上的微生物对液体化学灭菌剂具有显著的抗力。该表仅提供参考和指导,并不作为必须评价的微生物的一览表。

微生物杀灭效果、过程定义和微生物性能鉴定的活动及其相互关系见附录 D。

B.5.4 用于确认动物源性材料液体化学灭菌过程的参考微生物种类的选择,宜按照 5.3.2 进行分离菌的筛选试验,那些具有代表性的潜在生物负载可能对液体化学灭菌剂具有一定的抗力,包括以下方面:

- 可能存在于动物组织上的微生物种类;
- 在测定产品生物负载过程中分离出的微生物种类;
- 从动物组织采集过程和环境以及从最终医疗器械生产环境中分离出的微生物种类;
- 已证明对液体化学灭菌剂具有高抗力或预期可能有增强抗力的微生物种类,以及对灭菌过程有潜在影响的微生物种类;
- 微生物种类的范围。

表 B.1 用于特定液体化学灭菌剂活性评定的微生物示例

种类	菌库编号		
	ATCC ^a	NCITC ^b	NCIMB ^c
芽孢(Spores)			
生孢梭菌(<i>Clostridium sporogenes</i>)	3534		10696
枯草芽孢杆菌(<i>Bacillus subtilis</i>)	6051	3610	3610
萎缩芽孢杆菌(<i>Bacillus atrophaeus</i>)	9372	—	—
短小芽孢杆菌(<i>Bacillus pumilus</i>)	27142	10327	10692
球毛壳(<i>Chaetomium globosum</i>)	6205	—	—
灰白小囊菌(<i>Microascus cinereus</i>)	16594	—	—
繁殖体(Vegetative cells)			
龟分枝杆菌(<i>Mycobacterium chelonae</i>)	35752	946	1474
扭托甲基杆菌(<i>Methylobacterium extorquens</i>)	43645	—	9399
水生丝孢酵母(<i>Trichosporon aquatile</i>)	22310	—	—
注:此信息是为方便本文件的使用者而提供的,不代表 ISO 认可该产品。可使用布达佩斯协定的规定菌库中的相似或等同菌种。			
^a 美国标准菌库。			
^b 美国国家标准菌库。			
^c 美国国立工业和海洋菌库。			

B.6 过程和设备特征

无指南提供。

B.7 产品定义

B.7.1 特定医疗器械灭菌过程的开发需要建立一个有效的且与医疗器械相容的过程。因此,在产品阶段,需要进行产品相容性的初始调查和/或通过实验来识别或优化灭菌过程。

宜特别注意与动物源性产品相关的特定方面。

B.7.2 产品在液体化学灭菌过程中可能会受环境的影响。产品也可能会与液体化学灭菌剂发生反应。产品的设计宜确保产品的功能 and 安全性在暴露于预期范围内的灭菌条件后不受影响。

如果医疗器械在最终容器中灭菌,宜包含容器灭菌的确认数据,以证明用于容器灭菌的灭菌过程已确认,且按照适宜的标准进行常规控制。

对于某些产品,有机物污染是限制灭菌过程有效性的一大因素。研究宜包括对含有有机物(如血清、白蛋白等)的溶液或无菌浸渍的组织悬液进行评价。宜在文件中规定所用有机物种类及其浓度。对于在有有机物存在下进行干燥的产品,其使用的染菌载体也宜在有合适有机物下进行干燥后制备。这类染菌载体宜采用耐干燥微生物进行制备,例如:生孢梭菌孢子、萎缩芽孢杆菌孢子、粪肠球菌、龟分枝杆菌和白色念珠菌等(见 B.6)。

外来有机物和无机物可能会干扰液体化学灭菌剂的作用。宜建立相应的处理和检查程序,以确保清除可见的污染物,如血液和外来组织。7.2 并不旨在建立有机和无机污染物定量分析的要求。

B.7.3 无参考提供。

B.7.4 由于对动物组织进行生物负载测定的特殊性,本指南对 GB/T 19973.1 的描述提供了补充说明。

生物负载测定的目的有以下三个方面:

- a) 确定污染微生物的种类;
- b) 确定污染微生物的数量;
- c) 通过比较连续生产批次产品上微生物数量确定污染变化的程度。

宜对以下方面进行生物负载测定:

- 动物源性原材料;
- 每一重要加工阶段后的材料;
- 即将灭菌前的产品。

生物负载的任何测定方法只能以有限比率的形式指示所存在的微生物数量和种类。因此,宜用从产品上采集微生物的效率和用于检测这些微生物的培养条件的有效性来修正生物负载测定值。对于动物组织而言,其微生物回收率值可能多变,并且可能非常低,作为一种保守的方法,8.2.5 中给出的维持时间的计算公式中增加了“100”这样一个安全系数,用于补偿这类局限性。

宜注意选择适宜的培养基和培养条件进行微生物计数。表 B.2 为可用于促进生长的培养基、培养条件和相应的微生物示例。尤其,宜考虑与动物源性材料相关的微生物分离要求。

表 B.2 培养基、培养条件和促生长试验选用微生物一览表

培养基 ^a	培养条件 ^c	证实促进生长能力的挑战微生物 ^d
1. 胰蛋白胨大豆肉汤和胰蛋白胨大豆琼脂	需氧 30 ℃~35 ℃	萎缩芽孢杆菌(<i>Bacillus atrophaeus</i>) 枯草芽孢杆菌(<i>Bacillus subtilis</i>) 肺炎克雷伯菌(<i>Klebsiella pneumoniae</i>) 铜绿假单胞菌(<i>Pseudomonas aeruginosa</i>) 缺陷短波单胞菌(<i>Brevundimonas diminuta</i>) 表皮葡萄球菌(<i>Staphylococcus epidermidis</i>)
2. 营养肉汤和营养琼脂	需氧 30 ℃~35 ℃ 需氧 20 ℃~25 ℃	萎缩芽孢杆菌(<i>Bacillus atrophaeus</i>) 枯草芽孢杆菌(<i>Bacillus subtilis</i>) 肺炎克雷伯菌(<i>Klebsiella pneumoniae</i>) 铜绿假单胞菌(<i>Pseudomonas aeruginosa</i>) 缺陷短波单胞菌(<i>Brevundimonas diminuta</i>) 酿酒酵母(<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)
3. 勒文斯坦(Lowenstein-Jensen)	需氧 30 ℃~35 ℃	草分枝杆菌(<i>Mycobacterium phlei</i>), (3周)
4. 血琼脂	需氧 30 ℃~35 ℃ 厌氧 30 ℃~35 ℃	萎缩芽孢杆菌(<i>Bacillus atrophaeus</i>) 枯草芽孢杆菌(<i>Bacillus subtilis</i>) 肺炎克雷伯菌(<i>Klebsiella pneumoniae</i>) 铜绿假单胞菌(<i>Pseudomonas aeruginosa</i>) 缺陷短波单胞菌(<i>Brevundimonas diminuta</i>) 表皮葡萄球菌(<i>Staphylococcus epidermidis</i>) 粪肠球菌(<i>Enterococcus faecalis</i>) 生孢梭菌(<i>Clostridium sporogenes</i>)
5. 马铃薯葡萄糖琼脂	需氧 20 ℃~25 ℃	酿酒酵母(<i>Saccharomyces cerevisiae</i>) 红色毛癣菌(<i>Trichophyton rubrum</i>)
6. 罗伯逊氏肉 ^b	需氧 30 ℃~35 ℃	生孢梭菌(<i>Clostridium sporogenes</i>)
<p>注 1: 药典推荐的微生物也可用于促生长试验。</p> <p>注 2: 一个或多个菌落形成单位的微生物(或在液体培养基中明显生长)可正常生长,将认为培养基能够支持试验微生物生长。如果要避免稀释抑制,在测试流体培养基时,应使用小体积(例如,10 mL)。</p>		
<p>^a 培养基中不宜加入指示颜色变化的染料(通常会抑制微生物生长),特殊情况除外,如勒文斯坦(Lowenstein-Jensen)培养基。在对液体培养基进行促生长试验时,宜采用浊度观察或者密度/显微镜法,必要时,可在适宜的固体培养基上通过再培养进行确认。</p> <p>^b 含还原性成分的培养基可作为检测厌氧菌的替代培养基。</p> <p>^c 除勒文斯坦培养基宜最少采用 3 周的培养时间外,其他培养基促生长试验宜最少采用 2 周的培养时间,温度宜控制在给定的允差范围内。受损微生物可能需要更长的培养时间。</p> <p>^d 宜对每批培养基进行检验,以证实该批培养基可复苏含 10 cfu~100 cfu 的微生物(宜同批原材料并经同一次高压灭菌过程处理的制备品为一批)。测试宜采用购自公认的菌种保存库的菌株进行试验。若使用菌量为 10 cfu 的接种物,则在固体培养基上很少能回收到 10 cfu,原因如下:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 在总数和活菌计数方面存有差异;和 2) 接种微生物的精确数量会在 10 的均值左右变化。 		

B.8 过程定义

B.8.1 过程定义是为了确定灭菌的过程参数,此灭菌过程参数能满足产品无菌的特定要求而不会对产品功能产生不利影响。选择医疗器械灭菌过程时,宜将影响过程有效性的所有因素考虑在内,考虑因素可包括:

- a) 灭菌设备的可用性;
- b) 已获得灭菌设备可达到的灭菌条件的范围;
- c) 已在其他产品上得到应用的灭菌过程;
- d) 对化学物质的残留和/或化学反应产物的水平的要求;
- e) 过程定义试验的结果。

一个过程定义的工作中可包括一系列的要素,并确认可用作性能鉴定和常规监视适宜的染菌载体。应用过程定义活动的结果可以对灭菌过程进行定义。包含产品装载的灭菌过程的适宜性在性能鉴定研究中进行确认。

微生物杀灭效果、过程定义和微生物性能鉴定的活动及其相互关系,见附录 D。

B.8.2 过程定义要求提供参考微生物的灭活曲线,曲线中最少包含 5 个且数量降低至少千倍的点(第 8 章),见 C.1。

宜记录这些过程参数选择的理由,宜考虑到整个灭菌过程参数的组合。液体化学灭菌过程是一个从暴露开始到暴露结束关键过程参数发生变化的动态过程。因稀释或与产品反应可能会导致液体化学灭菌剂的浓度和 pH 值发生变化。热传递可能造成温度增加(或减少)。因此,在过程开始时可监视到最小杀灭温度,过程结束后可监视到液体化学灭菌剂的最小杀灭浓度。

B.8.3 过程定义的最简单和最直接的办法是,选择每个过程参数的值,使得暴露过程的每个参数下都有预期的最小杀灭率,并使用该参数的组合进行灭活动力学研究。

B.8.4 宜进行液体化学灭菌过程的过程定义,以按照第 8 章评估测试微生物和医疗器械之间可能的相互作用。

此项评估要求研究人员进行四个基本阶段的调查研究,如下:

- a) 确定对液体化学灭菌剂最具挑战的代表性组件(如交叠的表面、多孔基质、表面缝隙);
- b) 定义在医疗器械或选择组件上微生物的接种方法;
- c) 确认医疗器械或选择组件上试验微生物的回收/检测方法;
- d) 确定医疗器械或选择组件上该试验菌的灭活动力学。

在组织基质/载体上建立参考微生物:使用菌悬液试验中已证实对液体化学灭菌剂具有相似或更高抗力(与生物负载抗力相比)的参考微生物,宜评价该试验菌在试验组件中的灭活动力学。如果挑战位置不是最难灭菌的位置,应建立该位置与最难灭菌位置的关系。该研究设计宜包括在液体化学灭菌剂中的接种的或诱导培养的测试组件随时间的受控(“最坏情况”)暴露,宜在预定时间间隔内取样,用确认过的回收方法估计存活菌总数。

微生物灭活动力学研究宜在对灭菌过程具有最大挑战的载体材料上进行,载体的选择宜考虑载体与液体化学灭菌剂的接触和/或相互作用(如疏水性纤维状材料会比亲水性的光滑表面更难灭菌)。载体应能代表或等同于医疗器械中的实际组织基质。

如果载体不易选择,则宜进行能识别最难灭菌载体的筛选试验。

创建一个评定灭菌过程有效性的模拟物,并以一种与实际灭菌方式相近的方式估计挑战物,其对于在暴露于液体化学灭菌剂前在载体上确定存活微生物的方法是至关重要的。在试验组件上建立存活微生物的方法有两个:直接接种法或模拟生产条件培养法。

直接接种法是在与液体化学灭菌剂接触之前,将活的芽孢或细胞悬液直接接种于载体或医疗器械组件上。当代表生物负载的参考微生物与材料在处理溶液中贮存时无法共存宜采用该方法。

宜考虑在接触液体化学灭菌剂之前染菌液在载体上渗透和附着的时间。另外,也宜对载体的杀菌作用予以考虑。

当参考微生物直接接种至可能赋予其抗力的位点时,宜对在灭活曲线或 MPN 数据开发测试中可能发生的接种物的任何洗脱进行说明。为了解释接种微生物的减少,需要确定可能洗去预期接种部位的接种物的比例。

微生物和材料在生产处理溶液中存储时可以共存的情行宜采用模拟生产条件培养法。这可能会允许大量增值,当可能过量接种和选择的微生物在正常生产条件下可能在产品内和/或产品上生长时,优先采用这个方法。宜建立试验菌载体的培养条件,在此条件下,产品内和/或产品上存活微生物水平应不低于 1 000 cfu,并在暴露于液体化学灭菌剂之前,其在同一培养系统中各组件上彼此是均匀的。在即将进行灭活动力学研究之前,宜收集用以证实最小适宜菌数和均匀性的数据。

宜对暴露于液体化学灭菌剂后从载体上回收存活微生物的方法进行规定和确认。确认宜能证实所用存活微生物的回收方法具有再现性。

试验方法可采用直接计数法建立存活菌数量-时间曲线(灭活曲线法),或采用 MPN 法(如 Stumbo, Murphy, Cochran 或 Spearman Karber 方法),见 ISO 11137-1 和参考文献[21]。灭活曲线的构建是优先采用的,因为该法能建立充足的数据来允许确定在医疗器械或选择组件存在的情况下试验微生物对应时间的灭活动力学。如果医疗器械或组件不允许连续移除用作存活数量随着时间进行的直接计数法(例如,如果医疗器械或载体不能浸没,则不能进行存活微生物数量的估计),就只能使用 MPN 法。

虽然直接计数建立存活菌曲线的方法提供了较多有关试验菌灭活动力学的信息,但需要消耗更多的时间和资源。直接计数法是在与液体化学灭菌剂接触时间后,设法回收全部存活的测试微生物。回收可以按照确定生物负载的方法(GB/T 19973.1)来完成,例如可对试验组件进行均质化处理和制备适宜的存活菌计数稀释液,然而,如果产品中存在不易均质化的材料,该方法不适用。

致死率研究的其他指南见 C.1。

B.8.5 作为一种保守的方法,8.2.5 中的维持时间的计算公式中包含一个“100”的安全系数,用于补偿这类局限性。

B.8.6 在开始微生物性能鉴定之前,应确保鉴定试验结果没有受到因残留液体化学灭菌剂引入回收系统所导致的杀菌或抑菌作用的不利影响,可通过稀释、过滤或通过中和剂反应的方法来降低杀菌或抑菌物质的影响。

中和系统的选择受液体化学灭菌剂成分的影响,宜在性能鉴定开始之前证实所选系统的有效性。

B.9 确认

在最终容器中进行灭菌的医疗器械,其确认数据应包括按照适宜的标准证明容器的灭菌过程已经过确认和进行日常数据的控制。

维持时间的规定应达到指定的负载。物理过程鉴定表明测量点和最恶劣装载工况下的测试温度维持时间之间的关系。在常规操作中,温度通常在一个方便的测量点(即在腔室、容器或负载中的位置)进行监测,但不是在整个负载过程中进行监测。

微生物杀灭效果、过程定义和微生物性能鉴定的活动及其相互关系,见附件 D。

B.10 常规监视和控制

B.10.1 无指南。

B.10.2 过程确认中生物负载测定的通用指南见 B.7.4。

持续微生物监视:宜常规地进行微生物分离和挑战性试验。这个测试的目的是为了检测在灭菌过程中存在的微生物可能的变异。由于建立的确认程序是为了评价给定范围微生物的灭菌过程,应进行

持续性测试,来为灭菌过程中存在的微生物没有或还没有变得比最初确认研究中使用的参考微生物更具抗力提供证据。

B.10.3 使用液体化学灭菌剂的灭菌过程通常包含多个阶段,如:

- a) 液体化学灭菌剂的制备;
- b) 在受控温度下,产品在液体化学剂中暴露规定的时间;
- c) 初包装的灭菌。

如果不是最终灭菌过程,则附加以下两个阶段:

- 任何贮存液的制备和灭菌;
- 产品从液体化学灭菌剂中转移到初包装中的无菌转移过程,或通过无菌技术从初包装中取出液体化学灭菌剂并置换为贮存液的过程。

液体化学灭菌剂的制备过程需要仔细控制。应保留成分的记录,例如批号和数量,宜通过试验证实最终活性成分的浓度。通常,液体化学灭菌剂溶液在使用之前应进行过滤,以除去任何从液体化学灭菌剂成分中引入的微生物或其他杂质。宜在使用后对过程中使用的滤膜进行完整性测试。

灭菌过程要求在温度受控的条件下,并在有明确技术规范的灭菌容器中进行。

为了评估灭菌过程的常规可接受性,宜检查灭菌结束并移除产品后的液体化学灭菌剂成分。灭菌过程结束后,应检验液体化学灭菌剂的化学成分,以证明化学成分保持在规范内。微生物检查,例如可以用接种载体暴露于(灭菌后的)液体化学灭菌剂中,来证明液体化学灭菌剂具有持续杀菌的效果。液体化学灭菌剂采集可以是生产批中随机抽取的样品,或者是经设计能具有批代表性,且随批产品一起灭菌的样品(例如:废弃的替代品)。

暴露后,产品可以通过无菌技术转移至最终容器中,或者通过无菌技术除去液体化学灭菌剂并用贮存液置换。在转移过程中,宜对周围环境进行微生物学监控。

有资格从事无菌转移操作的人员名单宜得到批准、建立和维护。宜对这个名单进行持续评审,并在规定的时间间隔内,对人员进行再鉴定。鉴定和再鉴定的方法典型地采用培养基转移的方式,与鉴定过滤除菌和无菌加工过程的“肉汤灌装”(“培养基灌装”)的方法类似。

如果产品是存放在贮存液中,宜在使用前对贮存液进行灭菌。如使用无菌加工技术,应符合YY/T 0567.1。

如适用,无菌转移指南见YY/T 0567.7。

B.10.4 灭菌负载的温度应能代表产品的最差温度。

动物组织或其衍生物的生物负载水平和抗力的程序,宜包含能代表动物组织采集,接收和化学处理的监控取样。进行生物负载研究过程和暴露于化学处理后材料培养的过程都宜包含抗力评估。

B.10.5 液体化学灭菌剂可以从以下至少一种样品中采集:

- a) 产品批中的样品;
- b) 经设计能具有批代表性,且随批产品一起灭菌的样品(例如:废弃的替代品)。

通过终产品测试来确定一批产品的无菌是有局限性的。但是在这个特殊应用中,在过程完成后通过微生物污染测试可以检测到特定的重大失效。当进行这类微生物测试时,确保除去任何残留的具有杀灭微生物活性的液体化学灭菌剂或贮存液是非常重要的。

需鉴定培养基和培养条件可以支持那些类似于产品生物负载中的潜在微生物的生长。存活微生物测试的培养基和培养条件与药典中无菌检测用的培养基和培养条件不同。然而,与适用的地方、国家和国际要求一致,按照10.6的规定,灭菌后进行无菌包装的产品应按照药典的方法进行无菌检测。

B.11 产品灭菌放行

B.11.1 如果在规定公差范围内的灭菌过程操作经证明具有有效性和再现性,则确认过程参数在规范的限度内可认为是过程充分性的证据。

参数放行是基于对过程参数直接测量和评估的产品灭菌过程充分性的声明。参数放行不需要批样品或生物指示物测试(见 GB/T 19974)。对于参数放行,宜收集数据作为额外的过程参数。

在灭菌过程确认中,宜证明参数放行的适宜性。在按照第 11 章所述的参数放行前,有必要证明历来最终产品微生物测试结果是可接受的,同时历来产品生物负载没有对液体化学灭菌剂产生过度的抗力。此外,在以往的加工过程中,关键过程参数,包括灭菌后化学试剂测试结果,宜在规定的公差范围内。宜有大量的灭菌过程经验来支持参数放行。

B.11.2 不满足过程规范或指标不满足规定的要求时,宜对受影响的产品进行隔离,并对失效原因进行调查。宜对调查形成文件和记录。

B.12 保持灭菌过程有效性

单独的年度再鉴定不能对过程有效性和再现性提供足够的保证,尤其是对涉及产品参数放行的过程。再鉴定应有关键过程数据的常规评审作为补充,以确保有足够的过程能力。最好是建立满足再鉴定要求的周期性测试计划,而不是只进行每年一次的再鉴定。



附 录 C

(规范性)

灭菌过程杀灭率的确定

C.1 参考微生物/生物负载结合法

C.1.1 原理

本方法结合了参考微生物或生物指示物对给定周期的抗力和生物负载菌量与抗力方面的知识以建立周期参数(维持时间)。

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

通过 i) 运行维持时间递增的周期和确定周期的杀灭率(灭活率)或 ii) 在多种场景下,同一个减少的保持时间周期证明参考微生物的抗力。结合这些实践以及从此杀灭率和生物负载菌量以及相对抗力方面的知识建立作用时间,从而预测无菌保证水平(SAL)。本方法的指南见 ISO 11138-7。

C.1.2 程序

C.1.2.1 建立产品中最难达到无菌的位置。

C.1.2.2 通过在测试时接种微生物或者诱导微生物生长于产品或者替代品的已识别位置,为灭菌过程创建对液体化学灭菌剂有已知抗力微生物的挑战。若挑战的位置不是最难灭菌的位置,应建立其与最难灭菌位置之间的关系。使用模拟替代品来代表产品对灭菌过程的抗力,需说明其合理性。

注:细菌芽孢不能在材料上进行诱导生长。

C.1.2.3 使用与常规生产的产品相同的包装方式对上述过程挑战装置进行包装,并放置于灭菌负载中。

C.1.2.4 选择比常规杀灭率更低的条件将样品暴露于灭菌过程中,这样并非灭活所有参考微生物。

在对存活菌数进行估计之前,应确认对液体化学灭菌剂的杀菌和/或抑菌作用进行适宜中和的方法。

C.1.2.5 经过暴露时间递增而其他参数保持不变的周期之后,使用以下方法之一确定过程的杀灭率:

- a) 直接计数(见 C.1.3.1);
- b) 部分阴性法(见 C.1.3.2 或 C.1.3.3);或
- c) 以上 a)和 b)的组合方法。

注:部分阴性法采用在部分维持时间后检测产品基质上的生长/无生长数据。

根据这一结果,计算出参考微生物的灭活率。

C.1.2.6 当过程定义遵循本附录时,从灭活性研究的角度,根据产品的生物负载和生物负载对灭菌过程抗力、参考微生物的灭活率,来确定达到规定无菌保证水平所需的处理程度(依据第 8 章)。

C.1.2.7 当微生物性能鉴定遵循本附录时,应符合第 9 章的要求。如果灭活速率已经在试验环境或者其他设备中进行过确认,微生物性能鉴定应实施三个连续的部分周期以确认过程的致死性。这三个部分周期的持续时间应足够短,来推断结果以证明灭菌过程已达到指定的 SAL。

C.1.2.8 当产品划分到产品族时,应根据第 7 章证明其抗力具有可比性。需要进行降低致死率的研究用于确认。

C.1.3 确定过程杀灭率

C.1.3.1 直接计数法(灭活曲线)

C.1.3.1.1 采用直接计数法存活微生物构建灭活曲线的方法确定灭菌周期的致死率。

C.1.3.1.2 第 8 章要求至少有五次暴露点,包括:

- a) 一次暴露,样品没有暴露于液体化学灭菌剂(如:暴露时间为 0);
注:无液体化学灭菌剂或可由惰性液体代替。
- b) 至少一次暴露,存活菌量降低至初始菌量的 0.1%(降低 $3\log_{10}$);
- c) 若可能,至少两次暴露,覆盖暴露 a)和暴露 b)之间的时间段;
- d) 至少一次暴露,其最终菌量低于一个 \log_{10} 。

列举法:列举法包括暴露样品或生物指示物于部分周期,取出挑战物并进行在样品或生物指示物上的存活微生物计数。存活微生物计数可用于生成灭活曲线和确定 D 值。然后 D 值可以用线性回归模型的拟合曲线斜率倒数来计算。

C.1.3.2 部分阴性法:使用 Holcomb-Spearman-Karber 法(HSKP)

HSKP 法要求在部分阴性法的范围内连续作用。

其他方法也适用,特别当存活-杀灭区间已知时。另一个类似的方法是 SMCP 法(见 C.1.3.3)。

测试样品/载体应经过已定义的暴露条件且所有参数变化(除时间外)应都保持在已定义的允差范围内。样品应进行适宜的培养和孵育。结果以每次亚致死暴露中,没有活性测试微生物的接种载体与接种载体总数的比例作为记录。

对于过程定义,应符合第 8 章,研究应覆盖至少 5 个点,而且应基于至少 5 次暴露来计算。

在应用 HSKP 时,该暴露条件应至少有两组样品未观察到微生物生长。

若各个时间点的样本数量相同且时间间隔恒定,可使用 HSKP 的改进方法, the Limited Holcomb-Spearman-Karber procedure(LHSKP)。计算 D 值进一步的指南,见 ISO 11138-7。

C.1.3.3 部分阴性法:使用 Stumbo-Murphy-Cochran 法(SMCP)

测试样品/载体应经过已定义的暴露条件且所有参数变化(除时间外)应都保持在已定义的允差范围内。样品应进行适宜的培养和孵育。结果以在每次亚致死暴露中,没有活性测试微生物的接种载体与接种载体总数的比例作为记录。

对于过程定义,应符合暴露。

对于过程定义,应符合第 8 章,研究应评价至少 5 个点。

SMCP 法的公式要求在部分阴性范围内的一次结果中,包含时间 t 、无菌生长数量 r 、部分阴性范围内一次作用时间内重复样品数 n ,及每一重复样品的初始菌量 N_0 。

在应用 SMCP 时,该暴露条件应至少有一组样品未观察到微生物生长。过程定义也需要至少有一组样品需要有部分阴性生长(或一种可以假设在无菌生长的样品上生长的保守性假设)。

建议产品族的初始 D 值按照在部分阴性范围至少三个循环的平均值进行计算以确认其可重复性(进一步指南见 ISO 11138-7)。

C.2 过度杀灭法

C.2.1 原理

C.2.1.1 本过程定义及微生物性能鉴定的方法是基于参考微生物或生物指示物的灭活,已得到广泛应用。采用本方法确认的灭菌过程通常具有保守性,所用的处理可能超过了达到规定的无菌要求所需的处理水平。

C.2.1.2 保守性过程定义需采用以下方法之一:

- a) 半周期法:总共运行三次连续的试验,结果为参考微生物全部灭活(每个的菌量不少于 10^6),以确认最小维持时间。规定的维持时间应至少为此最小时间的两倍。同时应运行有存活微生物

物的短时周期,以证明回收方法的充分性。

- b) 12D 周期算法:使用参考微生物/生物负载组合法(见 C.1)中描述的方法之一,基于 D 值的研究来设定参考微生物降低至少 $12\log_{10}$ 的常规处理参数。

C.2.2 程序

C.2.2.1 确定产品中最难达到灭菌条件的位置。

C.2.2.2 通过在测试时接种微生物或者诱导微生物生长于产品或替代品的已识别位置,为灭菌过程创建对液体化学灭菌剂有已知抗力微生物的挑战。若挑战的位置不是最难灭菌的位置,应建立其与最难灭菌位置之间的关系。使用模拟替代品来代表对于灭菌过程的抗力,需说明其合理性。

注:细菌芽孢不能在材料上进行诱导生长。

C.2.2.3 使用与常规生产的产品相同的包装方式对上述过程挑战装置进行包装,并放置于灭菌负载中。如果灭菌过程涉及液体化学灭菌剂处理,在对存活菌数进行估计之前,应建立对液体化学灭菌剂的杀菌和/抑菌作用进行适宜中和的方法。

C.2.2.4 将灭菌负载暴露于相比规定灭菌过程具有较低杀灭率的灭菌条件中。考虑需满足的 SAL 要求,通过使用已存在的过程鉴定时间或对已知的某微生物的预期存活概率进行外推来确定灭菌过程的处理程度。

注:有几种方法可鉴别灭活微生物达到 10^6 的程度,例如:

- a) 对于含有 10^8 存活微生物的初始挑战,处理的程度可以保守的通过经处理后无存活微生物来识别;
- b) 对于含有大于 10^8 存活微生物的初始挑战,处理的程度可以保守的通过经处理后观察到的存活微生物的量减少 $6\log_{10}$ 来识别。

C.2.2.5 半周期法:如果在含有 10^6 活性微生物的初始培养液中无存活微生物,需将维持时间翻倍。

注:芽孢对数下降值(SLR)至少为 12 的灭菌过程。

C.2.2.6 12D 周期算法:需进行三个连续的部分周期,按其结果,应完成一个如 C.1 所述的计算。

在应用周期计算方法时,应确认通过用部分周期中对数下降值来的外推来计算全过程的对数下降值以达到 12D 的过程,见 ISO 11138-7。

本方法最适用于灭活动力学呈线性的液体化学灭菌剂。在这种情况下,处理的程度可保守的定义为 C.2.2.5 中所述的两倍。对于灭活动力学为非线性的液体化学灭菌剂,需研究灭活动力学的性质,来推导出可以预测在灭菌过程实现的过程中不超过微生物存活的指定概率的关系。

附录 D

(资料性)

微生物杀灭效果、过程定义及微生物性能鉴定流程图

图 D.1 展示了微生物杀灭效果(见 5.3)、过程定义(见第 8 章)和微生物性能鉴定(见 9.4.2)的活动及其相互关系。

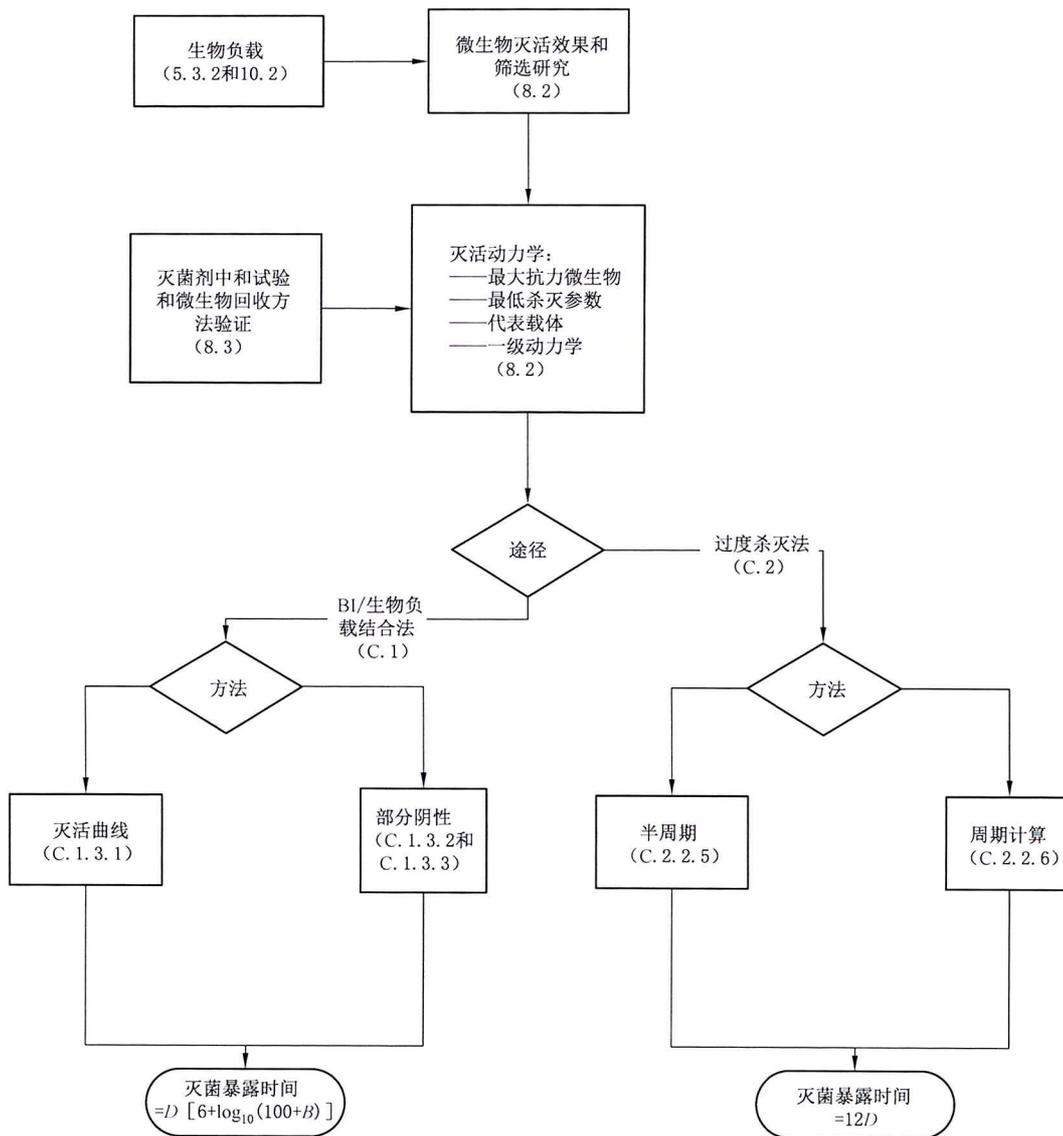


图 D.1 微生物杀灭效果、过程定义及微生物性能鉴定流程图

参 考 文 献

- [1] GB/T 19003 软件工程 GB/T 19001—2000 应用于计算机软件的指南
- [2] GB/T 19004 追求组织的持续成功 质量管理方法
- [3] GB/T 19974 医疗保健产品灭菌 灭菌因子的特性及医疗器械灭菌工艺的设定、确认和常规控制的通用要求
- [4] YY/T 0287—2017 医疗器械 质量管理体系 用于法规的要求
- [5] YY/T 0615.1 标示“无菌”医疗器械的要求 第1部分:最终灭菌医疗器械的要求
- [6] YY/T 0771.1 动物源医疗器械 第1部分:风险管理应用
- [7] YY/T 0771.3 动物源医疗器械 第3部分:病毒和传播性海绵状脑病(TSE)因子去除与灭活的确认
- [8] ISO 10012 Measurement management systems—Requirements for measurement processes and measuring equipment
- [9] ISO 11135 Sterilization of health-care products—Ethylene oxide—Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices
- [10] ISO 11737-1 Sterilization of health care products—Radiation—Part 1:Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices
- [11] ISO 11138-1 Sterilization of health care products—Biological indicators—Part 1:General requirements
- [12] ISO 11138-7 Sterilization of health care products—Biological indicators—Part 7:Guidance for the selection, use and interpretation of results
- [13] ISO 11139:2018 Sterilization of health care products—Vocabulary of terms used in sterilization and related equipment and process standards
- [14] ISO 11737-2 Sterilization of health care products—Microbiological methods—Part 2: Tests of sterility performed in the definition, validation and maintenance of a sterilization process
- [15] ISO 17665-1:2006 Sterilization of health care products—Moist heat—Part 1:requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices
- [16] ISO 18362 Manufacture of cell-based health care products—Control of microbial risks during processing
- [17] ANSI/AAMI ST67:2003 Sterilization of health care products—Requirements for products labeled “STERILE”
- [18] American Type Culture Collection(ATC), www.atcc.org
- [19] National Collection of Industrial and Marine Bacteria(NCIMB), www.ncimb.com
- [20] National Collection of Type Cultures(NCTC), Central Public Health Laboratory, 61 Colindale Avenue, London NW9 5HT
- [21] PFLUG, I.J., HOLCOMB, R.G. and GOMEZ, M.M. Principles of the Thermal Destruction of Microorganisms, In: Disinfection, Sterilization, and Preservation. 5th edition. S. S. Block, ed., Philadelphia(PA): Lippincott Williams & Wilkins, 2001

中华人民共和国医药
行业标准
医疗保健产品灭菌 一次性使用动物源性
医疗器械的液体化学灭菌剂 医疗器械
灭菌过程的特征、开发、确认和常规控制
的要求

YY 0970—2023

*

中国标准出版社出版发行
北京市朝阳区和平里西街甲 2 号(100029)
北京市西城区三里河北街 16 号(100045)

网址 www.spc.net.cn

总编室:(010)68533533 发行中心:(010)51780238
读者服务部:(010)68523946

中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷
各地新华书店经销

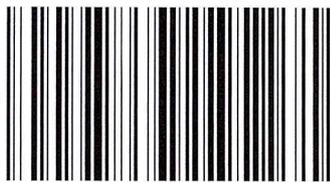
*

开本 880×1230 1/16 印张 2.25 字数 63 千字
2023 年 3 月第一版 2023 年 3 月第一次印刷

*

书号: 155066·2-36403 定价 50.00 元

如有印装差错 由本社发行中心调换
版权专有 侵权必究
举报电话:(010)68510107



YY 0970-2023



码上扫一扫 正版服务到