

ISO11135-1

2007-05-01

医疗保健产品灭菌——

环氧乙烷——

第 1 部分：

医疗器械灭菌过程开发、确认和常规控制要求

Sterilization of health care products ---

Ethylene oxide ---

Part 1:

Requirements for development, validation

and routine control of a sterilization

process for medical devices

1. 范围

ISO11135 的本部分规定了医疗器械环氧乙烷灭菌过程的开发、确认和常规控制要求。

注 1: 虽然 ISO11135 的本部分适用于医疗器械, 但同时也适用于其它医疗保健产品。

按照 ISO11135 本部分要求确认和控制的灭菌过程不可推断为可有效灭活海绵状脑病的放病因子, 如痒病、牛绵状脑病和克-雅病。有些国家已建定了处理可能受此类因子污染的材料推荐资料。

注 2: 见 ISO22442-1, ISO22442-2 和 ISO22442-3。

ISO11135 本部分不包括测定医疗器械无菌的具体要求。

注 3: 须注意国家和地区有关医疗器械无菌测定的要求, 如见 EN556-1 或 ANSI/AAMI ST67。

ISO11135 本部分不包括质量管理体系, 该体系必须控制所有生产阶段。

注 4: 医疗器械灭菌过程开发、确认和常规控制必须有效实施规定的和形成文件的程序。此类程序通常作为质量管理体系的元素。

ISO11135 本部分没有规定环氧乙烷灭菌设施设计和操作的职业安全要求。

注 5: 安全信息见书目或国家或地区标准。

注 6: 环氧乙烷有毒且易燃易爆, 应注意有些国家有环氧乙烷处理与使用场地的要求。

ISO11135 本部分不包括运用直接注射环氧乙烷或其混合气体到单件产品包装中的技术进行灭菌。也不包括无间断灭菌。

ISO11135 本部分不包括用于测定环氧乙烷和/或其反应产物残留量水平的分析方法。

注 7: 进一步信息见 ISO10993-7。

注 8: 应注意可能有法规规定了医疗器械产品中环氧乙烷的残留量范围。

2. 参考标准

以下参考标准对本标准的应用是必不可少的。注明日期的标准, 其引用版本适用; 不注明日期的标准, 其最新版本(包括修订)适用。

ISO10012 测量管理系统 对测量程序和测量的要求

ISO10993-1 医疗器械的生物学评价 第 1 部分: 评价和试验

ISO10993-7 医学器械的生物学评价--第 7 部分: 环氧乙烷灭菌残留量

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

ISO11138-2: 2006 医疗保健产品灭菌 生物指示物 第 2 部分: 环氧乙烷灭菌过程用生物指示物

ISO11140-1 医疗保健产品的灭菌 化学指示剂 第 1 部分: 总要求

ISO11137-1 医疗保健产品灭菌 辐照 第 1 部分: 医用设备消毒过程的研制、鉴定和常规检查要求

ISO11137-2 医疗保健产品灭菌 辐照 第 2 部分: 灭菌剂量的确定

ISO13485: 2003 医疗器械 质量体系 常规要求

ISO14161 医疗保健产品灭菌 生物指示物 选择、使用和检验结果解释指南

ISO14937: 2000 医疗保健产品灭菌 消毒剂的特性及医疗装置消毒的开发、确认和程序控制的一般要求

3. 术语和定义

本标准使用以下术语和定义。

3.1 通风 aeration

灭菌过程的一部分, 环氧乙烷和/或其反应产物从医疗器械解吸附至预定水平的过程。

注: 可在灭菌器中进行, 也可在单个柜室或房间内进行。

3.2 通风区 aeration area

- 进行通风的柜室或房间。
- 3.3 生物负载 **bioburden**
产品和/或无菌屏障系统表面或内部的活性微生物数量。
[ISO/TS11139: 2006, 定义 2.2]
- 3.4 生物指示物 **biological indicator**
对特定灭菌过程具有确定抗力的染菌测试系统。
[ISO/TS11139: 2006, 定义 2.3]
- 3.5 校准 **calibration**
在规定条件下, 确定测量装置或测量系统数值与标准数值之间关系的一系列操作。
[VIM1993, 定义 6.11]
- 3.6 化学指示物 **chemical 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。
[ISO/TS11139: 2006, 定义 2.6]
- 3.7 处理 **conditioning**
在加入环氧乙烷之前, 对灭菌周期内的产品进行处理, 以达到预定温度和相对湿度。
注: 该部分灭菌周期可在大气压下或真空下进行。
见 3.25“预处理”。
- 3.8 D值/D₁₀值 **D value/D₁₀ value**
在设定条件下, 灭活 90%测试微生物所需的时间或辐射剂量。
[ISO/TS11139: 2006, 定义 2.11]
注: ISO11135 本部分中的 D 值指暴露时间。
- 3.9 开发 **development**
确定某规范的行为。
[ISO/TS11139: 2006, 定义 2.13]
- 3.10 建立 **establish**
通过理论评价与试验确认进行确定。
[ISO/TS11139: 2006, 定义 2.17]
- 3.11 环氧乙烷注入时间 **ethylene oxide injection time**
从环氧乙烷最初进入灭菌柜开始至环氧乙烷气体或环氧乙烷混合气体加入结束阶段的时间。
- 3.12 作用时间 **exposure time**
过程参数保持在规定公差内的持续时间。
[ISO/TS11139: 2006, 定义 2.18]
注: ISO11135 本部分中指环氧乙烷注入时间结束至环氧乙烷去除开始之间的阶段。
- 3.13 故障 **fault**
一个或多个过程参数超出其规定公差。
[ISO/TS11139: 2006, 定义 2.19]
- 3.14 换气 **flushing**
通过以下方法之一去除物品或柜室内环氧乙烷的过程:
a) 多次交替将经过滤的空气或惰性气体加入柜室, 然后再抽空柜室内气体, 或
b) 不断将经过滤的空气或惰性气体通过被灭菌物品或柜室。
- 3.15 部分周期 **fractional cycle**
与灭菌过程规定的作用时间相比, 作用时间减少的过程。
- 3.16 半周期 **half cycle**

与灭菌过程相比，作用时间减少 50% 的灭菌周期。

3.17 医疗保健产品 health care product

包括体外诊断医疗器械、药物和生物制药在内的医疗器械。

[ISO/TS11139: 2006, 定义 2.20]

3.18 安装验证 installation qualification (IQ)

证明并记录设备已按照规范提供和安装的过程。

[ISO/TS11139: 2006, 定义 2.22]

3.19 医疗器械 medical device

为以下目的应用于人体的，单独使用或联合使用的任何仪器、设备、器具、植入物、体外试剂、软件、材料或其他物品：

- 疾病的诊断、预防、监护、治疗、缓解；
- 伤残的诊断、监护、治疗、缓解或修补；
- 人体结构或生理过程的研究、替代或调节；
- 妊娠的控制；
- 医疗器械的消毒；
- 通过人体样本体外检查方式提供医疗信息

其对于人体内或人体上的主要预期作用不是用药理学、免疫学或代谢的手段获得，但可以在这些手段的应用中起辅助作用。

[ISO/TS11139: 2006, 定义 3.7]

注：ISO13485: 2003 中的定义已由 GHTF 更新（GHTF 2002）。

3.20 微生物 microorganism

包括细菌、真菌、原生生物、病毒在内的个体微小的实体。

注：特定的标准可能不要求为灭菌过程确认和常规控制证实灭菌过程灭活以上定义规定的全部类型微生物的有效性。

[ISO/TS11139: 2006, 定义 2.26]

3.21 操作验证 operational qualification (OQ)

获得并出具书面证明，按操作程序进行使用时，已安装设备能在预定范围内进行操作。

[ISO/TS11139: 2006, 定义 2.27]

3.22 过度杀灭 overkill

具有与产品生物负载相等或较大抗力的生物指示物孢子对数下降值（SLR）至少为 12 的灭菌过程。

3.23 参数放行 parametric release

根据过程参数在规定公差内的记录，决定产品无菌。

[ISO/TS11139: 2006, 定义 2.29]

注：本过程放行方法不涉及使用生物指示物。

3.24 性能鉴定 performance qualification (PQ)

获得并出具书面证明的过程，已安装设备按操作程序进行操作时，能持续按预定准则发挥性能并生产合格产品。

[ISO/TS11139: 2006, 定义 2.30]

3.25 预处理 preconditioning

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

3.26 过程监测器材 process challenge device (PCD)

对灭菌过程具有确定的抗力，并用于评估过程性能的器材。

[ISO/TS11139: 2006, 定义 2.33]

3.27 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和其公差。

[ISO/TS11139: 2006, 定义 2.34]

3.28 过程变量 process viable

灭菌过程的条件，它的变化会改变微生物的效力。

如：时间、温度、压力、密度和湿度。

[ISO/TS11139: 2006, 定义 2.35]

3.29 产品 product

某过程的结果。

[ISO/TS11139: 2006, 定义 3.4.2]

注：灭菌标准中，产品为实物，可以是原材料、媒介、集合或医疗保健产品。

3.30 产品装载体积 product load volume

产品占用灭菌柜可用容积的规定空间。

3.31 认可的培养物储存机构 recognized culture collection

根据《国际承认用于专利程序的微生物保存布达佩斯条约》规定的储存机构。

[ISO/TS11139: 2006, 定义 2.38]

3.32 基准微生物 reference microorganism

从认可的培养物储存机构获取的菌种。

[ISO/TS11139: 2006, 定义 2.39]

3.33 重新确认 requalification

为确认某规定过程仍为可接受而重复进行部分验证。

[ISO/TS11139: 2006, 定义 2.40]

3.34 服务 services

由外界提供的，设备正确运行所需的服务。

如：电、水、压缩空气、排水系统。

[ISO/TS11139: 2006, 定义 2.41]

3.35 规定 specify

在某批准文件内进行详细规定。

[ISO/TS11139: 2006, 定义 2.42]

3.36 孢子对数下降值 Spore Log Reduction (SLR)

描述生物指示物在暴露于规定条件下后孢子数下降值的系数，该系数为 10 的对数。

注：SLR 计算方式为生物指示物的初始孢子数的对数减最终孢子数的对数。公式如下：

$$SLR = \log N_0 - \log N_u$$

其中：N_u 为生物指示物的最终孢子数；

N₀ 为生物指示物的初始孢子数。

如没有存活微生物，则无法计算实际SLR。如果一个微生物呈阳性或存活，则SLR表述为“大于”logN₀。

3.37 无菌 sterile

无存活微生物。

[ISO/TS11139: 2006, 定义 2.43]

3.38 无菌状态 sterility

无存活微生物的状态。

注：实际上，不存在此类绝对的声明，证明微生物存在与否。

见 3.40，灭菌。

[ISO/TS11139: 2006, 定义 2.45]

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

灭菌后，在单位产品上检出存活微生物的概率。

注：SAL为定量值，通常为 10^{-6} 或 10^{-3} 。将此定量值用于无菌保证时， 10^{-6} SAL数值比 10^{-3} SAL小，但大于 10^{-3} SAL的无菌保证。

[ISO/TS11139: 2006, 定义 2.46]

3.40 灭菌 sterilization

已确认的使产品无存活微生物的过程。

注：灭菌过程中，微生物的死亡规律用指数函数表示，因此，任何单件产品上微生物的存在可用概率表示。概率可减少到最低，但不可能到零。

见 3.39，无菌保证水平。

[ISO/TS11139: 2006, 定义 2.47]

3.41 灭菌周期 sterilization cycle

在一密闭的柜室内，包括进行去除空气、处理（若采用）、加入 EO、EO 作用、去除 EO 和换气（若采用）、及加入空气/惰性气体的一系列处理步骤。

3.42 被灭菌物品 sterilization load

将要或已经同时灭菌的产品。

[ISO/TS11139: 2006, 定义 2.48]

3.43 灭菌过程 sterilization process

达到规定无菌要求所需的一系列动作或操作。

[ISO/TS11139: 2006, 定义 2.49]

注：这一系列动作或操作包括预处理（若需要）、在规定条件下暴露于 EO 和任何去除 EO 及其产物所需的后处理。但不包括灭菌过程之前的任何清洗、消毒或包装操作。

3.44 灭菌剂 sterilizing agent

具有充分杀死微生物能力的在规定条件下能够达到无菌的物理或化学物质或物质组合。

[ISO/TS11139: 2006, 定义 2.50]

注：ISO11135 本部分中灭菌剂指环氧乙烷或环氧乙烷和稀释物的组合。

3.45 存活曲线 survivor curve

在规定条件下，微生物灭活与暴露于微生物杀灭剂的时间之间的图状说明。

[ISO/TS11139: 2006, 定义 2.51]

3.46 无菌测试 test of sterility

开发、确认或重新确认的一部分，确定产品上是否存在存活微生物的技术操作。

[ISO/TS11139: 2006, 定义 2.53]

3.47 柜室可用体积 usable chamber volume

灭菌器柜室内不受固定或可移动部件限制的，可容纳被灭菌物品的空间。

如：托盘上规定尺寸的可用空间。

注：用于循环的空间不计算在可用空间内。

3.48 确认 validation

整理和记录所获得的结果的书面程序，证明某过程可持续生产符合预定规格的产品。

[ISO/TS11139: 2006, 定义 2.55]

4. 质量管理体系

4.1 文件

4.1.1 应规定灭菌开发、确认、常规控制和产品放行程序。

4.1.2 ISO11135 本部分所要求的文件和记录应由指定人员进行审核和批准（见 4.2.1）。文件和记录应按照 ISO13485 的适用条款进行控制。

4.2 管理职责

- 4.2.1 应规定实施和满足 ISO11135 本部分规定要求的职责和权限。职责应按 ISO13485 的适用条款分配给有能力的人员。
- 4.2.2 如果 ISO11135 本部分的要求由具有独立质量管理体系的多个组织承担,则各方的职责和权限应加以规定。

4.3 产品实现

- 4.3.1 应规定采购程序。这些程序应符合 ISO13485 适用条款的要求。
- 4.3.2 应规定产品标识和可追溯性程序。这些程序应符合 ISO13485 适用条款的要求。
- 4.3.3 应规定用于满足 ISO11135 本部分要求的所有设备,包括测试仪器的校准制度,符合 ISO13485 或 ISO10012 适用条款的要求。

4.4 测量、分析和改进——不合格品控制

应规定不合格品控制、纠正和纠正预防措施控制程序。这些程序应符合 ISO13485 适用条款的要求。

5. 灭菌剂特征

5.1 灭菌剂

应规定灭菌剂的成分、储存条件和有效期。

注: ISO11135 本部分中灭菌剂指环氧乙烷或环氧乙烷和稀释物的组合。

5.2 杀灭微生物的有效性

如果使用的环氧乙烷超出公认的成分范围或使用新的稀释物,则应开发杀灭微生物的有效性数据。

注: 环氧乙烷对微生物的灭活性能已在文献中作全面记录,提供了过程变量影响微生物灭活的知识。ISO11135 本部分不要求参考此类微生物灭活的普遍性研究。

5.3 材料效果

环氧乙烷对制造医疗器械的一系列材料的效果已得到全面记录,这些记录对使用环氧乙烷灭菌的医疗器械设计和开发具有一定价值。ISO11135 本部分不要求进行具体的材料效果研究,但要求进行产品 EO 灭菌效果研究(见第 7 条)。应记录材料和全部测试的结果和材料性状的评估准则。

5.4 环境因素

- 5.4.1 应评估灭菌过程对环境的潜在影响,并确定环境保护措施。应记录所进行的评估,包括潜在影响和控制措施。
- 5.4.2 对于 EO 及其稀释物的排放和处理,EO 使用者应符合适当的地区、国家和国际要求。

6. 过程和设备特征

6.1 过程特征

- 6.1.1 应规定和记录灭菌过程安全运行并具有再现性所需的过程变量和设备的范围。
- 6.1.2 过程包括:
- 预处理(若采用);
 - 灭菌周期;
 - 通风(若采用)。
- 6.1.3 灭菌周期包括:
- 排除空气;
 - 处理(若采用);
 - 加入 EO;
 - 在作用时间内保持规定的条件;
 - 去除 EO;

- f) 清洗（若采用）；
- g) 加入空气/惰性气体。
- 6.1.4 应在受控条件下通过预处理和/或处理，使被灭菌物品内达到规定温度和湿度。预处理和/或处理时的湿度应由蒸汽产生。
- 6.1.5 应确立和规定过程变量的公差，包括但不限于温度、湿度、EO 浓度、压力/真空度和时间。
- 6.1.6 应确定和规定过程变量的监视和控制方式。

6.2 设备特征

- 6.2.1 应开发和记录所用设备的规范。该规范应包括预处理区（若采用）、灭菌器和通风的环境。

注：一些设备设计因素可能受国家或地区法规要求和标准的影响。

- 6.2.2 规范应包括：

- a) 设备和附件的描述，包括组成材料；
- b) 灭菌剂成分及进入柜室的方式；
- c) 过程中使用的任何其它气体的描述，及其进入柜室的方式；
- d) 蒸汽的纯度和质量，确保其适用于设备和产品的预期用途；
- e) 监视、控制和记录灭菌过程的仪器描述，包括探头的特征和位置；
- f) 灭菌设备的故障；
- g) 安全特性，包括人员和环境保护；
- h) 安装要求，包括排放控制要求，如适用。

- 6.2.3 应按质量体系元素的要求准备和确认用于过程控制和/或监视的软件，提供书面证据证明软件符合其设计规范。

注：进一步信息见 ISO/IEC90003。

- 6.2.4 应提供方法，确保某控制功能失效不会导致过程参数记录失效，致使无效的过程显得有效。

注：可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校验实现该目的，发现矛盾并指出故障。

7. 产品定义

7.1 总则

- 7.1.1 引入新的或更改的产品、包装或装载方式之前，应进行产品定义。
- 7.1.2 应考虑与之前已验证的产品、包装或装载方式（在灭菌过程抵抗性方面）的等效性证明，以满足 7.1.1 的要求。该证明应予以记录。
- 7.1.3 产品的设计应使湿气和 EO 能够穿透最难灭菌的位置。
- 7.1.4 包装的设计应允许排除空气并使湿气和 EO 具有穿透性。
- 7.1.5 应证明规定的灭菌过程在产品最难灭菌的位置仍然有效。通过证明与之前已确认的产品或灭菌过程验证所用的 PCD 之间具有等效性达到该目的，也可通过进行过程定义和新产品确认证明等效性。

7.2 产品安全和性能

- 7.2.1 应确认在对产品/包装具有最大挑战性的过程参数下，在经过规定的灭菌过程后，产品及其包装符合安全、质量和性能的规定要求。应考虑过程参数公差的影响。

注：ISO14971 中的设计控制为一个方面。

- 7.2.2 如允许使用多次灭菌周期，则应评价此类处理对产品及其包装的影响。

注：另见 ISO17664。

- 7.2.3 应按照 ISO10993-1 和 ISO10993 的其它适用部分确定暴露于灭菌过程后产品的生物

学安全性。

- 7.2.4 ISO10993-7 给出了 EO 灭菌医疗器械中 EO 残留量的最大允许范围。应建立降低 EO 残留量水平的方法，使被处理产品符合 ISO10993-7 的要求。

7.3 微生物性质

- 7.3.1 应规定和维护一个系统，确保用于灭菌的微生物性质和产品的清洁度处于受控状态且不会降低灭菌过程的有效性。
- 7.3.2 应证明 7.3.1 规定的系统的有效性。对于一次性使用医疗器械，该证明应包括按照 ISO11737-1 在规定时间内进行的生物负载估计。对于重复性使用医疗器械，该证明应包括对规定清洗和消毒方式有效性的评估。包括评估有机污染或无机污染。
- 注：ISO17664 给出了可重复灭菌器械的再处理需提供信息方面的要求。

7.4 文件

产品定义的结果应形成文件。

8. 过程定义

- 8.1 在引入新的或更改的产品、包装或装载方式之前，应规定待确认的灭菌过程。
- 8.2 应对经安装验证和操作验证（见 9.1 和 9.2）的灭菌柜进行过程定义。
可对研究性灭菌器或待用于产品灭菌的设备进行过程定义。
- 8.3 应建立适用于规定产品的灭菌过程。
- 8.4 应有文件和记录支持过程规范中规定的过程参数和其公差的有效性。
- 8.5 使用附录 A 或 B 描述的方法之一或已确认的证明能够达到所要求的无菌保证水平的替代方法确定灭菌周期的灭活率。
- 8.6 用于建立灭菌过程的生物指示物应：
- 符合 ISO11138-2: 2006 第 5 和 9.5 条的要求；
 - 具有至少与被灭菌产品的生物负载相等的环氧乙烷抗力；
 - 放置于产品中最难达到灭菌条件的位置或放置于 PCD 内。
- 如果过程定义、确认或常规监视和控制中使用 PCD，应确定 PCD 的适当性。PCD 对过程的挑战性应大于等于产品中最难灭菌的部分。
- 注：生物指示物选择、使用和分析方面的信息见 ISO14161。
- 8.7 灭菌过程定义所使用的生物指示物应符合 ISO11138-1 适用条款的要求。
- 8.8 如果灭菌过程定义使用化学指示物，则应符合 ISO11140-1 的要求。
化学指示物不可作为建立灭菌过程的唯一方式。
- 8.9 如果灭菌过程定义包含无菌测试，则应符合 ISO11737-2 的要求。

9. 确认

9.1 安装验证

- 9.1.1 安装验证（IQ）应证明灭菌设备和附件已按照其规范提供和安装。
- 9.1.2 应建立和规定用于输送环氧乙烷的全部设备和附件。
- 9.1.3 应规定设备的操作程序（见 6.2）。操作程序包括但不限于：
- 逐步的操作指导；
 - 故障条件，故障显示方式和处理措施；
 - 维护和校准说明；
 - 技术支持联系资料。
- 9.1.4 应规定设备及任何所需服务的安装地点。应确定任何特殊的警告和规定。
如：确认 EO 储存条件符合供应商规定的要求和国家、地区法规要求。
- 9.1.5 安装指导应形成文件，并应包含与人员健康和安全的指导。

9.1.6 在 IQ 中应确定所安装设备和其它附属设备的图纸。

9.2 操作验证

9.2.1 在操作验证 (OQ) 之前, 应确认用于监视、控制、指示或记录的全部仪器 (包括测试仪器) 的校准状态 (见 4.3.3)。

9.2.2 操作验证 (OQ) 应证明已安装设备能够在设定公差内运行规定的过程 (见第 8 条)。OQ 中可使用空载设备或使用适当的测试材料。

9.3 性能鉴定

9.3.1 总则

9.3.1.1 引入新的或更改的产品、包装、装载方式、设备或过程参数时, 应进行性能鉴定, 除非已证明了与之前验证的产品、包装或装载方式具有等效性。等效性证明应形成文件。

PQ 的实施对象为产品灭菌设备。

9.3.1.2 PQ 应使用产品证明设备能持续按照预定的准则运行, 灭菌过程能够生产无菌产品。

9.3.1.3 PQ 所用产品应能代表常规灭菌的产品, 并应根据最具挑战性的常规产品进行设定。

注: 如果验证过程已使用可销售产品, 见 7.2 和 11.3。

如果使用产品外的其他材料, 则该材料应与该产品至少具有相同的灭菌过程挑战性。应在预定的周期内重新验证灭菌产品, 以证明其适宜性。

9.3.1.4 应规定产品用于灭菌的方式, 包括产品的装载方式。

9.3.1.5 如果 PQ 中使用化学指示物, 则应符合 ISO11140-1 的要求。

化学指示物不可作为 PQ 的唯一指示物。

9.3.2 性能鉴定——微生物

注: 见 C.13 和 C.14。

9.3.2.1 微生物学性能鉴定应证明, 灭菌过程后, 规定的无菌要求已得到满足。应使用设定的过程参数 (该过程参数比规定的灭菌过程具有较低的致死性) 对生产性灭菌柜进行研究。

在微生物学性能鉴定中, 与常规灭菌所使用的设定值相比, 通常需降低一个或多个过程变量的设定值 (如 EO 密度、温度、湿度)。设定的参数应等于或低于常规控制中规定的最低水平。

9.3.2.2 微生物学性能鉴定应确认产品/装载组合在灭菌器中的设定过程的有效性。

9.3.2.3 应使用附录 A 或附录 B 或证明能达到所需 SAL 的已验证的替代方法之一确定灭菌周期的致死性。

9.3.2.4 如果过程定义的对象为开发性灭菌柜, 则微生物学性能鉴定应在生产性灭菌器内运行至少三个部分或半时灭菌周期, 以确认开发性灭菌柜的数据。一个或多个此类验证周期应杀灭全部的生物指示物。

9.3.2.5 传递相同过程参数的灭菌设备, 在进行安装验证和操作验证后, 仍应按以下方式鉴定:

- a) 与原灭菌柜使用相同的方式, 或
- b) 使用降低的 PQ, 证明能产生所需的微生物致死性水平。应记录降低 PQ 的原理并形成文件。

应确定不同地理位置对产品特性的影响。

9.3.3 性能鉴定——物理

9.3.3.1 物理性能鉴定应证明:

- a) 过程再现性, 并应包括三次连续的, 计划的鉴定运行, 运行应满足规定的全部接收准则;
- b) 满足常规过程规范规定的接收准则。

物理性能鉴定的元素可在微生物学性能鉴定过程中进行。如果第 a) 条与微生物学性能

鉴定同时进行，则应另外进行至少一次鉴定运行，证明符合本要求。如果失效的原因与验证过程的有效性因素无关，则可记录为与过程性能无关，不需要进行连续三次成功的运行。此类失效类型包括但不限于电力中断、其它服务的缺失、或外部监视设备失效。

9.3.3.2 物理性能鉴定应确认过程：

- a) 在设定的预处理（若采用）时间结束时，灭菌物品在设定的温度和湿度范围内；
- b) 所规定的预处理（若采用）结束至灭菌周期开始之间的最大时限是适当的；
- c) EO 气体已进入灭菌柜；
- d) 灭菌柜内压力上升和所用 EO 数量（见 9.5.4c）或 EO 密度（见 9.5.5b）在规定范围内；
- e) 在灭菌周期中，灭菌柜的温度和湿度和其它过程参数在灭菌过程规范规定的范围内；
- f) 在灭菌作用期间，产品的温度在规定范围内；
- g) 在通风阶段，产品的温度在规定范围内。

9.4 变更装载配置

对于装载配置有显著变更的，应评价更改对灭菌过程的影响范围。应证明在一个周期内灭菌的产品能达到所需的无菌保证水平。

9.5 确认的审核与批准

9.5.1 此项活动的目的是实施与记录确认数据的审核，确认针对批准的灭菌过程方案的可接受性，并对过程规范进行批准。

9.5.2 在产品定义、过程定义、IQ、OQ 和 PQ 过程中收集或产生的资料，包括生物指示物的培养结果，应予以记录并审核其可接受性（另见 4.1.2）。应记录审核的结果。

9.5.3 应编制确认报告。报告应由指定的负责人进行审核与批准。

9.5.4 确认报告应描述或引用具体的验证产品，设定的装载方式和形成文件的 EO 灭菌过程规范。验证报告同时应包括以下数据和公差：

- a) 预处理（若采用）：
 - 1) 在预热柜/预热区内的时间，预热柜/预热区的温度和湿度；
 - 2) 进入预处理的产品的最低温度；
 - 3) 被灭菌物品的温度和湿度；
 - 4) 产品移出预处理区至灭菌周期开始之间的最大时间；
- b) 处理（若采用）
 - 1) 最初真空度（若采用）及达到该真空度的时间；
 - 2) 真空保持时间；
 - 3) 柜内时间、温度、压力和湿度；
 - 4) 被灭菌物品的温度和湿度。
- c) 加入 EO 与作用：
 - 1) EO 加入的压力升高，EO 加入的时间和最终压力；
 - 2) 至少用以下方法之一测定 EO 浓度，与压力升高无关：
 - i) 所用 EO 质量；
 - ii) 所用 EO 体积；
 - iii) 直接测定柜室内 EO 浓度；
 - 3) 柜室内温度；
 - 4) 作用时间；
 - 5) 被灭菌物品的温度；
 - 6) 作用过程中柜内气体循环系统（若采用）运转正常的指示。
- d) 通风（若采用）：
 - 1) 温度和湿度；
 - 2) 柜室内和/或房间内压力的改变（若有改变）；

- 3) 空气或其它气体的换气次数;
- 4) 被灭菌物品的温度。

9.5.5 如使用参数放行, 则验证报告还应规定:

- a) 在处理过程中直接测定的柜内湿度值和公差;
- b) 在规定时间间隔直接分析柜内气体测定的 EO 浓度值和公差, 充分验证作用时间内的所需条件。

9.5.6 应确认过程规范, 包括过程参数及其公差。该过程规范同时应包括指定一个单独的灭菌过程, 用于特定被灭菌物品的灭菌, 且灭菌合格。

10. 常规监视和控制

10.1 应记录并保存每一灭菌周期数据, 以证明已达到灭菌过程规范要求。这些数据应至少包括下列内容:

- a) 进入预处理(若采用)的产品已达到所需的最低温度的证据, 通过将产品放置于环境中达规定时间达到;
- b) 预处理区(若采用)的温度和湿度, 在规定的位置进行监视和记录;
- c) 每一被灭菌物品预处理开始和移出预处理区的时间(若采用);
- d) 在气体作用阶段, 柜内气体循环系统(若采用)运作正常的指示;
- e) 被灭菌物品移出预处理区(若采用)至灭菌周期开始经过的时间;
- f) 在灭菌周期阶段, 柜内的温度和压力;
- g) 通过压力测定和/或直接测定的处理阶段的湿度;
- h) EO 气体已加入灭菌柜的证据;
- i) 灭菌柜内压力升高和所用 EO 数量或浓度;
- j) 处理时间;
- k) 作用时间;
- l) 通风阶段的时间、温度、压力变化(若有变化)和/或换气操作。

如常规监测中使用生物指示物, 则应符合 8.6 的要求。

注 1: 另见 8.7。

如常规监测中使用化学指示物, 则应符合 8.8 的要求。

注 2: 化学指示物不可代替生物指示物用于产品放行。

10.2 如果采用参数放行, 则应额外记录和保留以下数据:

- a) 在灭菌周期阶段, 至少从两个位置测定的柜内温度;
- b) 在处理阶段。直接测定的柜内湿度;
- c) 在规定时间间隔直接分析柜内气体测定的 EO 浓度值和公差, 充分验证作用时间内的所需条件。

11. 产品灭菌放行

11.1 判定特定被灭菌物品灭菌过程合格的准则应形成文件。这些准则应包括:

- a) 确认记录的常规处理数据符合灭菌过程规范要求;
- b) 确认全部生物指示物无测试微生物生长(若采用)。

11.2 如果 11.1 条规定的一条或多条合格准则未满足, 则该产品应判为不合格, 并按 ISO13485 的适用条款进行处理。

11.3 如果验证过程采用可销售产品, 则应在验证活动开始之前, 确定产品放行销售的要求。

12. 过程有效性维护

12.1 总则

12.1.1 应证明确保产品灭菌条件（见 7.3.1）的系统的持续有效性，包括，例如，产品生物负载的常规监测和/或清洗过程有效性的监测。

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

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。所有的程序应遵循制造商的推荐及任何相关的国家或地区法规要求。

12.2.2 除非已顺利完成并记录了全部规定的维护工作，否则设备不可用于处理产品。

12.2.3 应保留维护记录（见 4.1.2）。

12.2.4 应在规定的时间间隔内由专人对维护计划、维护程序和维护记录进行审核，审核的结果应形成文件。

12.3 重新确认

12.3.1 应按照规定的接收准则和形成文件的程序，在规定的间隔对规定设备进行灭菌过程重新确认。该时间间隔应予以说明。

重新确认包括验证满足 ISO10993-7 描述的允许的产品 EO 残留量。

12.3.2 应按照重新确认所要求的范围，对 IQ、OQ、PQ 和后续重新确认进行审核，做出决定，并形成文件，包括通过微生物学研究确认规定的 SAL。

12.3.3 应按规定的间隔确认生物指示物相对于产品生物负载的适宜性（见 8.6）。

12.3.4 应按预定的频率重新评价被灭菌物品和装载方式的适宜性，重新评价的结果应按照 4.1.2 的要求形成文件。

12.3.5 如果灭菌设备和/或产品更改可影响过程有效性，应审核经验证的灭菌过程（见 8.1）。

12.3.6 如果重新验证和/或常规控制和监视过程中发生的失效表明灭菌过程无法达到要求的 SAL，应确定失效的原因。如果该决定表明过程不再适宜，则应更改灭菌过程，以达到所需的 SAL，并进行确认。

12.3.7 应保留重新验证数据、报告和纠正措施（若要求）的审核记录（见 4.1.2）。

12.3.8 如果采用参数放行，以下额外要求适用：

a) 重新验证应至少每年一次；

b) 重新验证应包括通过微生物学研究确认规定的 SAL。

12.4 更改评估

12.4.1 设备、产品、包装、产品的灭菌呈现方式或装载方式发生变更、或灭菌剂和/或其呈现方式发生更改，则应评估这些变更对灭菌过程有效性的影响。

12.4.2 确定过程定义、IQ、OQ 或 PQ 的实施范围时，应考虑变更的程度。

12.4.3 应确定所需鉴定的范围。评估的结果，包括所作决定的原理应形成文件。

附录 A (标准的附录) 灭菌过程致死率的确定方法——生物指示物/生物负载方法

A.1 总则

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

使用本方法要求证明产品的生物负载水平在一定期限内保持相对稳定以及生物负载的抗力小于等于生物指示物的抗力。

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

本方法的指南见 ISO14161。

A.2 程序

A.2.1 确定产品中最难达到无菌的位置。

A.2.2 将生物指示物放置于产品中最难达到灭菌条件的位置，为灭菌过程创建监测，包括已知的微生物数量和已知的对 EO 的抗力。如果监测的位置不是最难灭菌的位置，应确定其与最难灭菌位置之间的关系。

使用经证明对灭菌过程的抗力比产品对灭菌过程的抗力大的 PCD 可满足本要求。需注意包装和从 PCD 中移除灭菌剂的影响。

A.2.3 使用与常规产品相同的包装方式对上述 PCD 进行包装，并放置于被灭菌物品中。

A.2.4 选择比常规条件具有较小致死性的条件将被灭菌物品暴露于 EO 中（见第 8 条），使基准微生物不会被全部灭活。

A.2.5 在 EO 作用时间递增而其他参数保持不变之后，使用以下方法之一确定过程的致死性：

- a) 直接列举（见 A.3.1）或
- b) 部分阴性法（见 A.3.2 或 A.3.3）或
- c) a) 和 b) 的组合方法。

注：部分阴性法采用在部分气体作用时间后 PCD 复活检测中是否有细菌生长的方法。

根据这一结果，可计算出基准微生物的灭活率。

A.2.6 根据产品生物负载方面的知识（见 ISO11737-1），生物负载对灭菌过程的抗力和基准微生物的灭活率决定了达到规定 SAL 所需的处理范围。

A.3 确定过程致死性

A.3.1 直接列举

A.3.1.1 采用直接列举存活微生物创建存活曲线的方法确定灭菌周期的致死性。

A.3.1.2 ISO14161 和 ISO11138-1: 2006 C.3 给出了本方法的细节。

ISO11138-1: 2006 C.3 要求至少有五次作用覆盖以下方面：

- a) 一次作用，样品没有暴露于灭菌剂（如：作用时间为 0）；
注：没有灭菌剂或由惰性气体或媒体代替。
- b) 至少一次作用，存活菌数降低至初始菌数的 0.01%（降低 $4\log_{10}$ ）；
- c) 至少三次作用，覆盖作用 a) 和作用 b) 之间的时间段。

A.3.2 部分阴性法，使用 Hocomb-Spearman Karber 程序（HSKP）

用于 EO 灭菌的生物指示物应暴露于环氧乙烷，作用时间递增，而其它参数保持不变。作用后，通过直接浸于适当的培养基的方法对测试样品进行化验。计算培养后无菌生长的样品占样品总数的比率。ISO14161 和 ISO11138-1: 2006 D.3.1 给出了本方法的细节。

ISO11138-1: 2006 D.3.1 要求至少有五种作用条件覆盖以下方面:

- a) 至少一组样品, 全部测试样品显示有菌生长;
- b) 至少两组样品, 部分样品显示有菌生长 (量子区);
- c) 至少两组样品, 显示无菌生长。

如果各个时间点的样品数量相同且时间间隔恒定, 可使用更改的 HSKP 方法: Limited Hocomb-Spearman Karber 程序 (LHSKP)。进一步信息见 ISO11138-1: 2006 D.3.2。

A.3.3 部分阴性法, 使用 Stumbo Murphy Cochran 程序 (SMCP)

Stumbo Murphy Cochran程序 (SMCP) 要求部分阴性范围内有一个作用时间的结果包含时间 t 、有菌生长即阴性的单位数量 r 、重复次数 n 、及每次的初始污染菌数 N_0 。

为使用 SMCP 程序获取有效数据, ISO11138-1: 2006 D.3.3 要求通过至少三次部分阴性运行的平均数计算 D 值, 以对再现性进行确认。

进一步指南见 ISO14161。

附录 B
(标准的附录)
灭菌过程致死率保守性确定方法——过度杀灭法

B.1 总则

B.1.1 本过程定义方法的基础是基准微生物的灭活，本方法已得到广泛使用。采用本方法鉴定的灭菌过程通常具有保守性，所用的处理水平可能超过了达到无菌要求所需的处理水平。

本方法的指南见 ISO14161。

B.1.2 保守性过程定义需采用以下方法 a) 或 b) 之一：

a) 半周期法：应进行总共三次连续的试验，结果为灭活全部的生物指示物（菌落数不少于 10^6 ），以确认最小作用时间。规定的作用时间应至少为此最小时间的两倍。同时应运行有存活微生物的短时间周期，以证明存活技术的适宜性。

b) 周期算法：使用 A.3 描述的方法之一，确定生物指示物孢子对数降低值至少为 12SLR 的常规处理参数。根据所用的方法确定周期的次数。

B.1.3 确认中用于生物指示物复活的条件，包括培养时间，应予以确定并形成文件。培养时间应考虑经暴露于 EO 的芽孢延迟生长的可能性。

B.2 程序

B.2.1 判定最差产品或 PCD，其灭菌困难程度至少与用于灭菌过程的最困难物品相等。

B.2.2 确定产品中最难达到灭菌条件的位置。

B.2.3 通过以下方法之一创建灭菌过程监测，包括已知的微生物数量和已知的对 EO 的抗力：

- a) 将生物指示物放置于产品中最难达到灭菌条件的位置，或放置于 PCD 中，或
- b) 将适当的基准微生物接种于产品中最难达到灭菌条件的位置。

见 ISO14937: 2000 表 A.1。

如果监测位置不是最难灭菌的位置，应确定其与最难灭菌位置的关系。

B.2.4 使用与常规产品等效的包装方式对上述 PCD 进行包装，并放置于被灭菌物品中。

B.2.5 使用比规定灭菌过程的致死性较小的条件将被灭菌物品暴露于 EO 中。

B.2.6 如果已知微生物数量的灭活已根据 A.3 进行确认，推断已知的微生物存活预期可能性，并考虑所需的 SAL，确定灭菌过程处理的范围。

附录 C

(提示的附录)

通用指南

注 1: 本附录给出的指南不是评估符合 ISO11135 本部分要求的检查表。本指南旨在通过为符合规定要求提供解释和可接受方法帮助统一对 ISO11135 本部分的理解和实施。重点为主要方面和举例。可使用本指南给出的方法之外的方法。然而, 需证明替代性方法对满足 ISO11135 本部分要求的有效性。

注 2: 为方便参考, 本附录的编号与 ISO11135 本部分标准正文部分的编号相对应(第 1 至 12 条)。如: 第 8 条的指南为本附录的 C.8。附录 A 和 B 的指南分别为 C.13 和 C.14。

C.1 范围

无指南。

C.2 参考标准

无指南。

C.3 术语和定义

无指南。

C.4 质量管理体系

C.4.1 文件

ISO13485: 2003 4.2.3 和 4.2.4 分别规定了文件和记录控制的要求。

ISO13485: 2003 中, 文件要求涉及文件(包括规范和程序)和记录的产生与控制。

C.4.2 管理职责

ISO13485: 2003 5.5 规定了职责和权限的要求, ISO13485: 2003 6.2 规定了人力资源的要求。

ISO13485: 2003 中, 管理职责要求涉及管理承诺、以顾客为关注焦点、质量方针、策划、职责、权限、沟通和管理评审。

灭菌过程的开发、验证和常规控制可涉及多个独立方, 各方负责一些特定的元素。ISO11135 本部分要求规定并记录各方的特定职责。职责和权限的设定在各方的质量管理体系中形成文件。接受规定职责的各方应将这些元素分配给有能力的人员, 由适当的培训和鉴定证明人员的能力。

具有以下职责的人员应接受培训并具有所需的资质:

- a) 微生物测试;
- b) 设备安装;
- c) 设备维护;
- d) 物理性能鉴定;
- e) 常规灭菌操作;
- f) 校准;
- g) 过程设计;
- h) 设备规范;
- i) 适用的其他方面。

C.4.3 产品实现

注: ISO13485: 2003 中, 产品实现要求涉及从确定客户要求、设计和开发、采购到生产控制和监视测量装置校准的产品生命周期。

C.4.3.1 ISO13485: 2003 7.4 规定了采购要求。应当尤其注意 ISO13485: 2003 7.4.3 规定的采购产品验证要求适用于来自组织外部的全部产品和服务。

C.4.3.2 ISO13485: 2003 7.5.3 规定了标识和可追溯性要求。

C.4.3.3 ISO13485: 2003 7.6 规定了监视和测量装置校准要求。

C.4.4 测量、分析和改进——不合格品控制

ISO13485: 2003 8.3 和 8.5.2 分别规定了不合格品控制和纠正措施程序。

ISO13485: 2003 中，测量、分析和改进要求涉及过程监视、不合格品控制、数据分析和改进（包括纠正和预防措施）。

C.5 灭菌剂特征

注：这一活动的目的是确定灭菌剂，证明其杀灭微生物的有效性，识别影响杀灭微生物有效性的因素，评估 EO 作用于材料的效果，并判定人员安全和环境保护要求。这一活动可使用测试或原型系统进行，最终设备规范（见 6.2）应当联系采用此类测试或原型设备进行的试验。

C.5.1 灭菌剂

无指南。

C.5.2 杀灭微生物的有效性

无指南。

C.5.3 材料效果

无指南。

C.5.4 环境因素

C.5.4.1 环境管理体系原则应适用于 EO 灭菌过程。ISO14001 提供了环境管理体系规范。ISO14040 提供了生命周期评估的设计指南。进一步指南见 ISO14937: 2000 E.3。

C.5.4.2 无指南。

C.6 过程和设备特征

注：这一活动的目的是确定灭菌过程变量的范围和安全地与可再现地传递灭菌过程变量所需的设备。

C.6.1 过程特征

过程特征包括：

- 判定过程定义所包含的过程变量；
- 设定各过程变量的范围；
- 根据理论知识记录过程变量及其设定范围。

第 8 和第 9 条规定的后续研究应满足以下两者之一：

- 确认过程变量规范的有效性，或
- 证明应当审核并重新设定过程变量范围。

C.6.2 设备特征

C.6.2.1 无指南。

C.6.2.2 编制设备规范时应考虑以下因素：

注：需注意国家有关 EO 的法规。

- 储存 EO 或 EO 气体混合物钢瓶的区域应当安全并通风良好。
- 如果环境温度变化超过了供应商推荐的变化范围，EO 钢瓶储存区域应当有温度控制的规定。
- 如果灭菌柜的 EO 供应来自定期补充的散装容器，该容器应当配置有取样装置，供取样分析，完全移除 EO 的装置和在受污染或聚合体过度沉积条件下进行清洗的装置。
- EO 加入灭菌器的加入系统应配置有蒸发器，防止液态 EO 加入灭菌柜。

- 应当测量从蒸发器流入灭菌柜的 EO 气体温度，证明已产生气态 EO。
- 应当使用至少两个探头测量灭菌柜温度。
 - 注：使用两个独立探头的目的是防止一个探头失效导致不符合规范的物品被误认为可接受。比较两个独立的温度探头可发现一个探头失效。满足本要求可使用一个双元素温度探头。
- 使用强制循环可更好的实现灭菌柜内条件的均匀性。气体循环系统应当配置一个监视装置，当循环系统失效时能够作出指示。仅监视风扇或泵呈“开启”状态的装置是不充分的，必须证明维持了所需的气体流动。

C.6.2.3 无进一步指南。

C.6.2.4 无进一步指南。

C.7 产品定义

注：本活动的目的是确定待灭菌的产品，包括灭菌前产品上微生物的性质及产品的包装方式和灭菌呈现方式。

C.7.1 总则

应当采取以下措施，降低引入比经验证的产品具有更大灭菌周期挑战性的新产品或更改产品（候选产品）的风险。

C.7.1.1 与经验证产品和/或用于证明现有 EO 过程的 PCD 作比较，对候选产品进行技术评审。该比较应当包括检查可能影响产品生物负载的因素，如可能影响期望 SAL 的制造、生产方法、设施、地点和原材料类型和来源。

C.7.1.2 如果技术评审发现候选产品与之前经验证产品相似，且两者的差异明显不重要，则不需要进一步研究就可以将候选产品用于经验证的 EO 过程。如果候选产品配置、密度或装载方式及包装比之前经验证产品具有更大的灭菌过程挑战性，则应进行温度和相对湿度穿透研究和周期致死性研究。

C.7.1.3 应仔细检查候选产品的结构、配置和包装，检查有无妨碍 EO/热量/湿气穿透的区域。

C.7.1.4 无指南。

C.7.1.5 无指南。

C.7.2 产品安全性和性能

在预期灭菌的医疗器械的设计过程中，应考虑其功能性、设计公差、产品配置和结构和包装材料，确保 EO 有效传递至器械的所有部分。

灭菌过程中，产品会经历多种环境压力，如真空和压力变化，温度上升和湿度变化。同时，产品也可能与 EO 和/或任何稀释物起反应。产品设计应当确保功能和安全性不因暴露于预期灭菌条件范围而产生恶化。

材料成分：特定的过程条件会对医疗器械和包装的完整性产生不良影响。有些包装材料和器械会阻止灭菌过程。因此，需要评价灭菌过程对材料和设计特征及包装配置和材料的影响。通常在产品开发阶段进行评价，评价结果应当形成文件。

选择在预期灭菌条件范围内对 EO 和/或稀释物造成的化学和物理变化具有适当抗力的材料，这是比较重要的。需评价灭菌后产品性能，如物理强度、渗透性、物理尺寸和弹性所要求的材料性状，确保材料仍是可接受的。应当确定 EO 作用造成的退化，如裂纹和发脆，并规定抵抗材料。同时，材料应当具有充分的 EO 传递性和渗透性，确保目标表面和材料已灭菌。材料应当在合理时间内允许通风（若适用）并维持生物安全性。适用时，需要评价暴露于多次灭菌过程的影响。

包装因素：灭菌医疗器械包装的主要功能是确保产品在使用前保持无菌。在灭菌过程中，预期产品能够经受过程条件，而不会对整个产品质量造成负面影响（如产生颗粒）。

选择待灭菌产品的初始包装时，须针对特定灭菌过程考虑特定的主要设计和制造因素。为确保 EO 穿透性，特定灭菌环境下包装的穿透性是最重要的。如果灭菌过程包括移除空气，

则包装应当同时允许移除空气而不造成损坏或破裂。

应当证明客户处理和销售过程中二次和三次包装（若采用）的性能。如果二次包装会暴露于灭菌过程，应提供证据证明二次包装能够承受该过程而不会失去保护产品的能力。

ISO11607-1 和 ISO11607-2 更详细的说明了包装因素。

C.7.3 微生物性质

无指南。

C.7.4 文件

无指南。

C.8 过程定义

注：本活动的目的是通过微生物测试获取用于规定产品（见第 7 条）的灭菌过程的详细规范。

灭菌过程的选择：特定医疗器械灭菌过程的开发要求建立一个有效的与医疗器械具有相容性的过程。因此，在设计阶段可能需要进行产品相容性初始调查和试验，以判定和/或优化灭菌过程。

选择医疗器械的灭菌过程应当考虑可能影响过程有效性的全部因素。应考虑以下方面：

- a) 灭菌设备的可得性。
- b) 在可得灭菌设备内能够达到的条件范围。
- c) 已在使用的其它产品的灭菌过程。
- d) EO 残留量和/或其反应产物水平的要求。
- e) 过程开发试验的结果。

过程定义：过程定义包括一系列元素。

- f) 确定预处理阶段（若采用）达到规定温度和湿度条件所需的时间。
- g) 确定灭菌过程变量的范围。

注：周期致死性指南见 C.9.3.2。

- h) 估计产品的生物负载，以确定生物负载对灭菌周期的挑战性，并确认用于 PQ 和日常监控的生物指示物的适宜性。应当通过亚致死（部分）周期作用确定生物指示物的适宜性。在这些研究中，通过测试可评价生物指示物和产品的相对灭活率。

注：ISO11737-1 描述了生物负载估计的要求和指南。

- i) 确定在规定条件下达到充分排除气体所需的最小通风时间，使 EO 和/或其反应产物达到或低于 ISO10993-7 规定的水平。通过在生产条件下进行满负载运行实施此项活动。

作为过程开发活动的结果，可确定灭菌过程。通过在生产性灭菌柜中的 PQ 研究可证明该灭菌过程的适宜性。

预处理和/或处理：微生物对 EO 灭活的抗力受其水含量的影响。因此，通常期望微生物的水含量与当地条件相平衡。灭菌周期开始前，通常在设定的温度和湿度下对产品进行预处理。预处理可减少灭菌周期的时间。

通常使用超过 30% 的灭菌柜相对湿度对产品进行加湿。规定的相对湿度取决于待灭菌的产品。应当考虑相对湿度过大对产品和包装的潜在损坏。

适用时，须确定从产品移出预处理区至灭菌周期开始之间的最长时间。转移时间通常为 60 分钟或少于 60 分钟。

对产品加热和加湿可达到气体作用前具有再现性的产品温度和湿气含量。研究最小停留时间可确保达到所需条件。应当注意防止水凝结在被灭菌物品上。

PQ 应当证明预处理结束时的实际温度和湿度范围。

灭菌：应当考虑的灭菌过程性能因素包括：

- j) 真空的程度和达到真空的速度；

- k) 灭菌柜泄露率（在低于大气压的真空下或高于大气压的压力下进行）；
- l) 处理阶段，加入蒸汽时的压力升高；
- m) 加入 EO 时的压力升高和达到规定压力的速度，及 EO 浓度监控方法之间的关系；
- n) 移除 EO 时真空的程度和速度；
- o) 加入空气（或该灭菌周期阶段所用的其它气体）时压力升高和达到规定压力的速度；
- p) 最后两阶段的重复次数及连续重复之间的任何变化。

如果作用时采用惰性气体代替灭菌剂，在建立最终周期参数时必须考虑气体浓度的影响，这是非常重要的，确保达到期望的 SAL。

为实现 EO 在灭菌柜和被灭菌物品内的可再现性分布，可能需要在加入灭菌剂前控制柜内气体的残留量，或采用柜内气体再循环，因为在静态条件下 EO 和大气不能充分混合。

通风：持续时间、强制空气循环，装载特征、产品和包装材料都会影响通风的效果。

通风可在灭菌器内、独立区域内或两者结合条件下进行。

制造商应采用部分周期证明 PCD 的抗力，以证明产品生物负载所具有的抗力不大于生物指示物所具有的抗力。

注：可通过全部无菌产品无菌测试和阳性 PCD 进行相对抗力评价。

C.9 确认

注：确认的目的是证明过程定义（见第 8 条）建立的灭菌过程能够有效地和可再现地传递给被灭菌物品。确认包括一系列阶段，安装验证、操作验证和性能鉴定。

C.9.1 安装验证

安装验证（IQ）需证明灭菌设备和附件已按照规范提供和安装。

C.9.2 操作验证

操作验证（OQ）需证明设备运行灭菌过程的能力。

预处理：提供了以下预处理指南。

- a) IQ 和 OQ 中的预处理区为空载，证明已满足设计准则。
- b) 应当确定待装载被灭菌物品的空间的空气循环方式。这可通过烟雾试验结合换气速度计算和风速测定进行。
- c) 应当监控预处理区的温度和湿度，监控时间应足够长，以证明温湿度值在期望的范围内。应当确定整个预处理区内多个位置的温度和湿度。

注：温度和湿度探头推荐见表 C.1 和表 C.2。

灭菌：IQ/OQ 中记录的气体作用阶段灭菌柜可用区域内的平均温度范围应当为周期规范所允许的 $\pm 3^{\circ}\text{C}$ 。所记录的温度范围应当在过程规范以内。

提供了以下灭菌指南：

- d) 如果采用惰性气体代替 EO，则在评估结果时应当考虑两者相对热容的差异。
- e) 温度探头应当放置在可能代表最大温度差异的位置，如柜内未加热部分或柜门处及蒸汽或气体加入口附近。其余探头应平均分布在灭菌柜可用区域内。

注：推荐的探头数量见表 C.1。

应当确定空载灭菌柜的灭菌周期物理性能因素。这些因素包括：

- 真空的程度和达到真空的速度；
- 灭菌柜泄露率（在低于大气压的真空下或高于大气压的压力下进行）；
- 处理阶段，加入蒸汽时的压力升高；
- 加入的气体温度应当高于设定的最低值，确保所加入的是气体而不是液体；
- 加入空气（或其它气体）时的压力升高和达到规定压力的速度，及 EO 浓度监控因素之间的关系；
- 加入空气（或其它气体）时压力升高和达到规定压力的速度；

- 最后两阶段的重复次数及连续重复之间的任何变化。

OQ 同时应当证明相关附件系统的性能。如，所提供蒸汽的质量、EO 蒸发器达到最低气体输入温度的能力、过滤空气与水供应系统的可靠性、在最大被灭菌物品条件下蒸汽发生器维持供应的能力。

应当重复运行周期，证明控制的可重复性。

进行通风时，应当证明通风区域的温度分布，方法同预处理区所用的推荐方法。应当证明区域内空气流动速度和空气流动方式。可能不需要测量通风期间的相对湿度。

C.9.3 性能鉴定

C.9.3.1 总则

性能鉴定 (PQ) 需证明设备能够持续按照预定准则运行，且过程能够生产符合规范的产品。

需要坚定的重要变化举例如下：

- 包装；
- 产品设计；
- 被灭菌物品配置或密度（见 C.9.4）；
- 灭菌设备；
- 灭菌过程。

应当确定这些变化对灭菌过程各阶段的影响，包括预处理和通风。

C.9.3.2 性能鉴定——微生物

注：需要进行微生物灭活研究，以证明在设定条件下作用于 EO 气体能够达到期望的 SAL。

ISO11135 本部分的第 8 和第 9 条指的是确定周期致死率研究。附录 A 和附录 B 提供了如何进行过程定义或微生物学性能鉴定所需的微生物灭活研究指导。应当使用过程定义和安装验证，操作验证的结果设定微生物学性能鉴定的参数。

生物指示物应当放置于产品中最难灭菌的部分。如果产品的设计使生物指示物不能放置于最难灭菌的部分，则产品应当接种活性芽孢数量已知的灭菌悬浮液，或将生物指示物放置于可以确定与最难灭菌位置之间相互关系的位置。

生物指示物或经接种产品应当平均分布在被灭菌物品中，但分布位置应当包括最难达到灭菌条件的位置。微生物学性能鉴定应当证明被灭菌物品中的微生物致死性（灭活性）。位置应当包括温度监控位置。可在各温度监视点附近放置两个生物指示物进行过程功效的进一步研究。

气体加入和移除的致死性可影响存活曲线的线型。

灭菌周期完成后，应当从被灭菌物品中取出生物指示物（见表 C.3），并尽快进行培养。应当评估任何延迟性复活的影响，尤其是暴露于残留 EO 的影响。

注：须考虑有关国家关于人员暴露了 EO 的法规。

生物指示物样本量的其它指南见表 C.3。

C.9.3.3 性能鉴定——物理

C.9.3.3.1 无指南。

C.9.3.3.2

以下内容适用于预处理和处理：

- PQ 应当采用形成文件的程序规定的装载方式和托盘方式进行。应当验证最差情况装载。
- 应当评价在被灭菌物品达到最低预定温度和湿度所需时间内被灭菌物品中的温度和湿度分布。探头数量指南见表 C.1 和表 C.2。
- 温度和湿度探头应当放置于预期放入灭菌器的包装内。

以下内容适用于灭菌：

- 为证明处理过程的适宜性，用于 PQ 研究的产品温度应当为规定的装载于灭菌器的产品的温度。若采用预处理，则产品应当预处理达规定的时间。
- 需要记录每个灭菌器的一种或多种装载方式及允许在同一装载内的产品组合。
- 应当比较新产品与用于灭菌确认的基准装载中的原始 PCD。如果判定为灭菌更加困难，则应当进行完整的 PQ 研究。
- 应当确定各装载方式或基准装载中被灭菌物品的温度分布。在 PQ 的气体作用时间内，被灭菌物品应当达到和/或超过充分传递所需致死性的最低温度且不应超过可能对产品和包装功能造成不利影响的最高温度。
- 应当测量在通风阶段被灭菌物品内的温度，测量时间为被灭菌物品温度稳定所要求的时间。

C.9.4 变更装载配置

进行变更装载确认时，应当设定最差情况基准装载。设定的最差情况基准装载可能包括，如，带不同尺寸与长度的内腔的医疗器械，不同材料和包装的医疗器械及不同的物理质量，代表对灭菌过程的“最差情况”挑战性。应当考虑对全部相关因素进行评价，包括但不限于：

- a) EO 吸收性；
- b) 通路的曲折性；
- c) 热动力；

C.9.5 确认的审核与批准

注：本活动的目的是实施和记录对确认数据的审核，以确认灭菌过程的可接受性并批准过程规范。

C.9.5.1 无指南。

C.9.5.2 无指南。

C.9.5.3 无指南。

C.9.5.4 确认项目完成后，应当将测试结果编制于确认报告内。确认报告应当包括或引用以下内容：

- 灭菌产品的细节（包括包装和在灭菌器内的装载方式）；
- 灭菌器规范；
- IQ/OQ 数据；
- 全部 PQ 运行的物理和生物记录；
- 说明在 PQ 时全部的量规、记录器等都处于校准状态；
- 将来审核与重新鉴定的规定；
- 确认方案；
- 所用的形成文件的程序；
- 形成文件的操作程序，包括过程控制范围；
- 维护和校准程序；
- 如发生生物学或设备失效，发生情况和纠正措施；
- 如发生偏离于方案，该偏离的细节及其对方案和结果的影响的评估。

C.9.5.5 无指南。

C.9.5.6 无指南。

C.10 常规监视与控制

注：常规监视和控制的目的是证明经验证和规定的灭菌过程已传递至产品。

C.10.1 为确认经验证的灭菌过程的有效性，应当监视一系列主要的过程变量。

应当将生物指示物（若采用）分布于被灭菌物品中，包括已知最难灭菌的位置或已知与该位置关系的位置。应当在预处理前放置生物指示物（若采用）。

若采用生物指示物（见表 C.3），应当在灭菌周期完成后将生物指示物取出被灭菌物品，并尽快培养。应当评价延迟性复活的影响，特别是暴露于残留 EO 的影响。

注：须考虑有关国家关于人员暴露了 EO 的法规。

应当分析生物指示物的细菌生长，该生长不是因为物理过程规范失效而产生的生长，这需要重复进行确认。

EO 加入时的压力升高可间接的测量灭菌柜内的 EO 密度。EO 密度作为影响灭菌过程有效性的一个重要变量，需要有一个独立的第二系统记录压力升高的原因为加入了 EO。

C.10.2 参数放行是仅根据物理过程参数的测量和记录，而不是生物指示物结果，声明经验证灭菌过程的适宜性。

若采用参数放行，需测量 10.2 规定的其它过程变量。

C.11 产品灭菌放行

在产品放行时，需要审核物理灭菌过程变量和生物指示物培养结果（若采用），评估灭菌过程的符合性。对于参数放行，需要记录更多的数据。应当审核所记录的全部数据，以评估灭菌过程的符合性。

若无法满足物理规范或生物指示物（若采用）培养后有菌生长，则应当隔离被灭菌物品，并调查失效原因。调查应当形成文件，产品应当按照形成文件的程序和 ISO13485 的适用部分进行处理。

C.12 过程有效性维护

C.12.1 总则

无指南。

C.12.2 设备维护

无指南。

C.12.3 重新鉴定

注：重新鉴定的目的是确认未注意到的过程变化未对灭菌过程造成不利影响。

C.12.3.1 应当至少每年一次对验证、后续重新验证数据和常规加工数据进行审核，应当确定和记录重新确认的范围。审核程序应当形成文件。

C.12.3.2 重新鉴定包括，但不限于以下验证内容：

- a) 产品设计、制造和包装材料、PCD、供应商、制造区域和设施、装载配置或制造过程未发生可能影响产品无菌的重大变化。
- b) 产品生物负载未有明显上升，或生物负载特征未有使规定 SAL 失效的变化。
- c) 温度分布和灭菌柜操作研究证明自上次鉴定（重新鉴定）以来没有发生重大变化。
- d) 温度分布和再循环检查表明预处理柜（区）或通风区自上次鉴定（重新鉴定）以来没有发生重大变化。
- e) 自上次确认以来的灭菌过程历史证明具有可重复性。
- f) 更改控制和预防性维护项目表明灭菌设备没有发生可能影响过程的重大变更。
- g) 灭菌过程没有发生可能影响产品无菌的变更。
- h) 如果灭菌过程规范发生了变更，则灭菌过程的重新鉴定应当包括确认产品满足 ISO10993-7 规定的 EO 残留量范围要求。

C.12.3.3 无指南。

C.12.3.4 无指南。

C.12.3.5 如果重新鉴定中发现有重大变更，则可能需要重新实施 IQ、OQ 和 PQ 的一些项目。重新鉴定的审核记录，任何额外重新鉴定的范围、任何原理和纠正措施应当予以保留。

C.12.3.6 无指南。

C.12.3.7 无指南。

C.12.3.8 无指南。

C.12.4 更改评估

无指南。

表 C.1——温度探头推荐最小数量举例

容积 (m ³)	IQ/OQ 所需数量 (可用柜室/房间容积)			PQ 所需数量 (产品装载体积)		
	预处理	处理/灭菌	通风	预处理	处理/灭菌	通风
1	3	3	3	3		
10	4	10	4	10		
15	6	15	6	15		
20	8	20	8	20		
25	10	25	10	25		
30	12	30	12	30		
35	14	35	14	35		
40	16	40	16	40		
50	20	50	20	50		
100	40	100	40	100		

注：对于表 C.1 给出的体积外的体积，应当使用以下等式。

推荐在IQ/OQ的预处理和通风时每 2.5m³使用 1 个探头，以确定房间或柜室的热量分布图，发现潜在的热位置和冷位置。因此，监视应当在多个面上及柜门附近进行。

对于 PQ 和 IQ/OQ 灭菌/处理，依据每立方米产品体积使用一个温度探头计算探头数量，但至少为 3 个探头。

如：

可用柜室容积为 2m³：2/2.5=0.8，所用探头数量最少为 3 个（最少探头数量）。

可用柜室容积为 9m³：9/2.5=3.6，所用探头数量最少为 4 个。

可用柜室容积为 70m³：70/2.5=28，所用探头数量最少为 28 个。

表 C.2——湿度探头推荐最小数量举例

容积 (m ³)	IQ/OQ 所需数量 (可用柜室/房间容积)			PQ 所需数量 (产品装载体积)		
	预处理	处理/灭菌	通风	预处理	处理/灭菌	通风
1	2		N/A	2		N/A
10	4			4		
15	6			6		
20	8			8		
25	10			10		
30	12			12		
35	14			14		
40	16			16		
50	20			20		
100	40			40		

注：对于表 C.2 给出的体积外的体积，应当使用以下等式。

推荐每 2.5m³使用 1 个探头，以确定产品的湿度分布图，发现潜在的湿度水平变化。因此，监视应当在托盘中央、边缘和表面进行。最小探头数量为 2 个。

如：

可用柜室容积为 6m^3 ： $6/2.5=2.4$ ，所用探头数量最少为 3 个（最少探头数量）。

可用柜室容积为 60m^3 ： $60/2.5=24$ ，所用探头数量最少为 24 个。

表 C.3——BI/PCD 推荐最小数量举例

产品装载体积 (m^3)	微生物学性能鉴定	常规控制 (若采用)
1	5	3
10	30	15
15	35	18
20	40	20
25	45	23
30	50	25
35	55	28
40	60	30
50	70	35
100	120	60

注：对于表 C.3 给出的体积外的体积，应当使用以下等式。

对于微生物学性能评价：

10m^3 以下，BI 数量为 $3 \text{ 个}/\text{m}^3$ ，最少为 5 个。

10m^3 至 100 m^3 ，在以上基础上，每增加 1m^3 增加 1 个 BI。

对于常规控制，BI 数量为微生物学性能评价时的一半。

如：

可用柜室容积为 3m^3 ： $3 \times 3=9$ ，微生物学性能评价所用 BI 数量最少为 9 个。常规控制时： $9/2=4.5$ ，BI 数量至少为 5 个。

可用柜室容积为 18m^3 ： $10 \times 3 + (18-10) \times 1=38$ ，微生物学性能评价所用 BI 数量最少为 38 个。常规控制时： $38/2=19$ ，BI 数量至少为 19 个。

C.13 附录 A 指南——灭菌过程致死率的确定方法——生物指示物/生物负载方法

如果经常定期测定产品生物负载且生物负载恒定，则周期开发可采用生物指示物/生物负载结合方法。

本方法假设生物指示物的抗力与生物负载的抗力之间的关系为已知。如果这样，BI 致死性研究中开发的 SLR 数据可用于证明过程对产品的有效性。如果采用列举数据收集过程已产生该数据，则亦可从已产生的存活曲线推断得出。

确定过程致死性：过程致死性通常用 D 值表示。对于某给定过程，微生物通常呈对数死亡，不论微生物数量如何，通常都可以找出杀灭 90% 微生物的 EO 气体作用时间。某过程的 D 值就是指这一时间。

采用两种常用方法之一可计算出过程致死性，或称 D 值。第一种方法（列举法）包括存活微生物列举或物理计数，第二种方法（部分阴性法）采用部分周期有无微生物生长的方法。采用部分周期法的结果或 ISO11138-1 和 ISO14161 描述的等式可计算出 D 值。

不论使用何种方法，假定：

- a) 微生物数量均一；
- b) 每次运行的过程参数恒定；
- c) 存在半对数存活关系；
- d) 从过程中存活的微生物和未暴露的微生物在培养基中有相似的反应；

所有微生物测试方法（无菌测试、列举等）应当按照 ISO11737-1 和 11737-2 进行确认。

列举法：列举法包括将 BI 和 PCD 作用于部分周期，计算样品或生物指示物的微生物数

量。在设定存活曲线和 D 值时可采用存活微生物计数。然后采用线性回归模型计算 D 值。见 A.3.1 和 ISO14161。

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

- e) Holcomb-Spearman-Karber (HSK) 程序；
- f) Limited Holcomb-Spearman-Karber (LHSK) 程序；
- g) Stumbo-Murphy-Cochran (SMC) 程序。

见附录 A 和 ISO14161。

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

评价结果时，须考虑以确保重复挑战下存活微生物数量的不同的原因为微生物数量的随机差异而不是作用条件差异。

最小样品数量指南见 ISO11138-1 和 ISO14161。

生物指示物的进一步指南见表 C.3。

为达到期望结果，可能需要缩短周期中后作用阶段的时间。

C.14 附录 B 指南——灭菌过程致死率保守性确定方法——过度杀灭法

总则：本方法有两种常用方法。

第一种方法为半周期法。因其使用相对方便及获得的 SAL 具有保守性，医疗器械制造商和医疗机构通常采用此方法来证明在半周期作用时间下 10^6 BI 被完全灭活。当作用时间为两倍时，EO 作用至少可达到 12 SLR。

第二种方法，即周期算法，为通过附录 A（见 C.13）给出的方法达到 12 SLR 过程。