

中国医疗器械行业协会团体标准

T/CAMDI XXX-20XX

最终灭菌医疗器械包装— GB/T 19633.1和GB/T 19633.2应用指南

Packaging for terminally sterilized medical devices-Guidance on the application of
GB/T 19633.1 and GB/T 19633.2

（征求意见稿）

本稿完成日期：2020.08.08

20XX-XX-XX发布

20XX-XX-XX实施

中国医疗器械行业协会

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.....	1
4 医疗机构指南.....	2
5 行业指南.....	14
附录 A（资料性） 包装材料和无菌屏障系统的选择、评估和测试 — 行业和医疗机构指南.....	22
附录 B（资料性） 灭菌注意事项 — 行业和医疗机构指南.....	27
附录 C（资料性） 包裹方法实例 — 行业和医疗机构指南.....	32
附录 D（资料性） 确认计划文件 — 医疗机构指南.....	38
附录 E（资料性） 安装鉴定文件 — 医疗机构指南.....	50
附录 F（资料性） 运行鉴定文件 — 医疗机构指南.....	54
附录 G（资料性） 性能鉴定文件 — 医疗机构指南.....	57
附录 H（资料性） 应对最坏情况的要求 — 行业和医疗机构指南.....	60
附录 I（资料性） 建立最终包装系统确认方案 — 行业指南.....	62
附录 J（资料性） 设计输入 — 医疗器械特性 — 行业指南.....	64
附录 K（资料性） 风险分析工具 — 行业和医疗机构指南.....	67
附录 L（资料性） 抽样计划注意事项 — 医疗机构指南.....	69
附录 M（资料性） 稳定性试验（GB/T 19633.1-2015, 6.4） — 行业指南.....	71
附录 N（资料性） 互联网使用 — 行业和医疗机构指南.....	72
附录 O（资料性） 试验方法确认 — 行业指南.....	73
附录 P（资料性） 合同包装商的使用 — 行业和医疗机构指南.....	74
附录 Q（资料性） 过程参数建立指南 — 行业指南.....	75
附录 R（资料性） 故障调查 — 行业和医疗机构指南.....	79
附录 S（资料性） 包装生产过程和包装系统设计可行性评估 — 行业指南.....	81
参考文献.....	83

前 言

本文件按照 GB/T 1.1-2020 给出的规则起草。

本文件的某些内容可能涉及专利，本文件的发布机构不承担识别这些专利的责任。

本文件由中国医疗器械行业协会提出。

本文件由中国医疗器械行业协会包装专业委员会归口。

本文件使用翻译法等同采用国际标准 ISO/TS 16775:2014 《最终灭菌医疗器械包装—GB/T19633.1和 GB/T19633.2应用指南》

本文件主要起草单位：。

本文件主要起草人：。

本文件首次发布于 XXXX 年。

引 言

无菌屏障系统需要在开封使用前确保内容物的无菌性，并确保无菌取用。

无菌屏障系统可根据处理、流通和贮存条件为灭菌医疗器械提供充分保护。对于需要重复处理的已包装及灭菌的器械，可能需要其他保护性包装与无菌屏障系统相结合形成包装系统。

在选择和实施前，企业应评估各无菌屏障系统或包装系统的性能，确保满足灭菌、贮存和处理条件的要求。管理无菌产品的企业应有贮存、处理和运输无菌产品的成文培训计划。

质量管理体系及其他要求存在地区性差异，这些地区性差异可能影响人力资源管理方式。但是，在任何情况下良好的培训过程都十分重要，各机构应确保其人员意识到包装和灭菌工作对患者安全的相关性和重要性。

GB/T 19633.1 规定了材料、无菌屏障系统和包装系统的要求，包括包装系统设计和设计评估。GB/T 19633.2 规定了包装过程确认的要求。这两个标准为医疗器械保护、灭菌能力、保持无菌包装完整性以及无菌取用提供了要求。这些标准适用于医疗机构以及医疗器械的包装和灭菌机构。这些标准在医疗机构和医疗器械制造商或加工处理商的使用情况存在差异。

最终灭菌医疗器械包装——GB/T 19633.1 和 GB/T 19633.2 应用指南

1 范围

本文件为应用 GB/T 19633.1 和 GB/T 19633.2 中的相关要求提供了指南，并未添加或以其他方式修改 GB/T 19633.1 和 GB/T 19633.2 的要求。本文件属于指南性文件，而非规范性文件。不包括作为监管检查或证明评估工作基础的要求。

可以通过本文件更好地理解 GB/T 19633.1 和 GB/T 19633.2 的要求，并说明了满足这些标准要求的各种可行方式和方法。不需要使用本文件来证明符合 GB/T 19633 的要求。

本文件提供评估、选择和使用包装材料、预成型无菌屏障系统、无菌屏障系统和包装系统的指南。为成型、密封和装配过程的确认要求提供指南。

本文件为医疗机构（见第 4 部分）和医疗器械行业（见第 5 部分）提供信息。

本文件未提供开封后包装材料及系统应用指南。用于其它目的的包装（例如，“无菌区”或运输被污染物），参见相关监管标准。

2 规范性引用文件

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

GB/T 19633.1-2015 最终灭菌医疗器械包装 第1部分：材料、无菌屏障系统和包装系统的要求

GB/T 19633.2-2015 最终灭菌医疗器械包装 第2部分：成形、密封和装配过程的确认的要求

3 术语和定义

GB/T 19633.1-2015、GB/T 19633.2-2015和GB/T 19971-2015的术语和定义适用于本文件。

3.1

包装系统

无菌屏障系统和保护性包装组合。

注：包装系统包括无菌屏障系统和保护性包装。但是，若无菌屏障系统可以保护医疗器械，便于无菌取用，并且具有足够韧性无需额外保护性包装时，无菌屏障系统还将满足包装系统的要求。不是始终都需要保护性包装，但必须保证在所有情况下都提供无菌开启/无菌取用。

3.2

保护性包装

为防止无菌屏障系统和其内装物从其装配直到最终使用的时段内受到损坏的材料结构。

注 1：国家或地区法规可能要求使用保护性包装以避免污染手术环境。这些法规还可能要求在无菌屏障系统进入手术环境前拆除保护性包装。

注 2：保护性包装保护无菌屏障系统及其内容物。例如，包括防尘罩、包装盒、运输托盘。

3.3

无菌屏障系统（SBS）

防止微生物进入并能使产品在使用地点无菌取用的最小包装。

3.4

预成型无菌屏障系统

已完成部分装配供装入和最终闭合或密封的无菌屏障系统。

示例：纸袋、组合袋和敞开着的可重复使用的容器。

注：预成型无菌屏障系统有各种类型。上述实例并未包括所有类型。

4 医疗机构指南

注：请从包装材料和/或医疗器械制造商处获得书面指示说明，以了解有关无菌屏障系统的灭菌和后续维持无菌状态方面之建议。

4.1 试验方法

GB/T 19633.1 和 GB/T 19633.2 所述试验方法指南参见本文件中医疗机构相关附录。

4.2 符合 GB/T 19633.1 要求的指南

4.2.1 材料、预成型无菌屏障系统和无菌屏障系统通用指南。

4.2.1.1 需在采购和使用前评估预成型无菌屏障系统。因此，供应商需考虑提供一份所购材料和/或预成型无菌屏障系统符合 GB/T 19633.1 适用章节要求的说明。在相关部件使用前（例如，标签、胶带、托盘衬垫），使用者需确认适用于规定用途和使用条件。

4.2.1.2 适用于所有包装材料和部件的要素如下：

a) 需使用能够满足GB/T 19633.1要求的已知可追溯的材料（见GB/T 19633.1-2015, 5.1.3, 5.1.4和5.1.5所述要求）；

b) 需无毒性，相关指南见A.3.3（见GB/T 19633.1-2015, 5.1.6所述要求）；

注1：若无菌屏障系统或相关部件含有天然乳胶，无菌屏障系统的标签中需注明含天然乳胶。

c) 在试验条件下进行灭菌、处理、流通、运输和贮存时，可以防止微生物进入的证明，宜形成文件（见GB/T 19633.1-2015, 5.1.6和5.2所述要求）；

d) 宜能够证明满足材料和闭合处所需的物理性能要求（例如：重量或等级，密封宽度和密封强度），抗撕裂或抗穿刺能力，连续均匀开启或剥离特性，不会造成分层撕裂（见GB/T 19633.1-2015, 5.1.7和5.1.9所述要求）；

e) 与无菌医疗器械的预期灭菌过程和参数相适应（见GB/T 19633.1-2015, 5.3所述要求）；

f) 与标识系统相适应；如有标识，在接触预期灭菌过程后，标识不褪色，印刷油墨不得降解、褪色或模糊不清（见GB/T 19633.1-2015, 5.4所述要求）；

g) 防止在贮存过程中受到环境条件的影响（例如，相对湿度、直接光照或荧光光照、温度）（见GB/T 19633.1-2015, 5.5和第7条所述要求）；

注2：材料或预成型无菌屏障系统制造商宜提供保存条件和有效期建议。若预期或实际保存条件超出建议要求，则咨询制造商。

h) 允许无菌取用。

注3：医疗器械和/或包装系统制造商需提供无菌取用说明。

注4：互联网是查找材料信息的有力工具，见附录N。

4.2.2 包装系统设计与开发指南（GB/T 19633.1-2015, 6.1 和 6.2）

4.2.2.1 选择准则

医疗机构确定包装系统时，宜考虑包装系统的设计和开发指南（见GB/T 19633.1-2015，6.1和6.2所述要求）。医疗机构使用合同包装供应商或灭菌服务商时，需要考虑其它因素（见附录P）。

包装材料和包装系统选择：

- a) 制造商宜说明医疗包装应用的预期用途；
- b) 制造商提供技术信息，确认满足GB/T 19633.1中的材料相关要求；
- c) 在规定预期贮存和运输条件下，在医疗器械使用前为医疗器械提供充分保护；
- d) 允许灭菌并与预期灭菌过程相适应，并且能够承受确定的灭菌条件；

注：并不是所有材料都适用于所有灭菌过程。与指定灭菌过程相适应的信息一般由医疗器械和/或包装系统制造商提供。关于一般灭菌过程的更多问题解释见附录B。

- e) 在使用前保持无菌屏障的完整性；
- f) 确保使用时的无菌取用；
- g) 考虑使用有“打开迹象”的闭合方式；
- h) 便于识别内容物。

包装材料使用者宜确保无菌屏障系统或包装系统符合GB/T 19633.1有关产品相容性的要求，包装、灭菌、贮存和流通的过程需被确认和控制。

4.2.2.2 考虑因素

医疗机构的选择宜包括评估无菌屏障系统和保护性包装（如适用）在使用前保持无菌屏障系统完整性的能力，以及在使用时允许无菌取用的能力。

包装组件的选择将取决于与医疗器械相关的风险，其使用条件、贮存和运输要求以及医疗程序，这些风险宜该由医疗机构制定程序进行分析，以控制这些风险。医疗机构宜分析这些风险，并提供降低/控制这些风险的程序（见附录K）。

选择最适合的无菌屏障系统和/或包装系统材料时，宜考虑以下方面：

- a) 保存条件和时长会影响所需无菌屏障系统或包装系统的类型选择。某些产品在使用前可能会贮存一段时间，可能需要更耐用的无菌屏障系统和/或额外保护性包装。无菌屏障系统或包装系统搬运次数越多，发生破裂、盖子变形、垫圈受损、撕裂、穿孔或材料分离的概率就越大；
- b) 宜考虑待灭菌产品的尺寸、重量和形状。有些产品需要更耐用或更柔软的无菌屏障系统；
- c) 若使用多种包装组件，则必须验证组件之间、组件与组件内部的产品以及预期灭菌过程的相容性；
- d) 宜考虑运输方式和条件。在某些情况下会在医疗机构内部路线运输，也可能在不同医疗机构之间运输。包装系统暴露在不受控环境中，可能显著增加包装完整性破坏、危害无菌开启或污染内容物的风险。

4.2.2.3 装配注意事项

考虑以下方面：

- a) 医疗器械宜便于无菌取用；
- b) 尖锐产品宜进行防护，以防止使用者受伤，并保护无菌屏障系统和医疗器械免受损坏；
- c) 为了便于产品有序、干燥或无菌取用，可以在无菌屏障系统内使用相关组件（例如，内部包裹材料、器械托盘、托盘衬垫或医疗器械周围的防护装置）；
- d) 防护装置或相关组件宜：
 - 1) 无毒性，预期用于医疗包装，符合制造商声明；
 - 2) 在贮存和运输过程中为医疗器械提供保护，直到使用；

3) 考虑与预期灭菌过程相适应, 并能够承受确定过程的条件;

注1: 并不是所有材料都适用于所有灭菌过程。与指定灭菌过程的适宜性信息一般由制造商提供。关于常见灭菌过程挑战的进一步解释, 见附录B。

4) 未发生导致性能或安全性受损、或接触的医疗器械产生不利影响的化学或物理变化;

5) 不影响无菌取用;

6) 便于识别内容物;

7) 保存在受控环境中, 保持清洁度和适用性。

e) 包装系统及其内容物的重量不宜超过国家有关人工搬运的规定。

注2: 当前国家规定的范围是5kg-11.4kg。

4.2.2.4 标识注意事项

部分选择过程宜考虑标识方式。

医疗机构无菌屏障系统或包装系统的标识程序宜包括以下方面:

a) 在医疗机构标识时:

——对于组合袋和卷材, 若在灭菌前贴标, 则标签宜贴在薄膜上; 若在灭菌后贴标, 则标签宜贴在任一侧, 标签不宜遮挡器械;

——对于组合袋和卷材, 印刷或文字宜在外侧密封区域以外;

——对填充无菌屏障系统贴标时宜谨慎, 不得损坏包装材料或内容物;

b) 宜在包裹包装上的密封胶带上标识, 不宜直接标识在包裹材料上;

c) 可以使用特定灭菌过程的专用标签。若使用这种标签, 不宜妨碍灭菌过程(即不宜阻挡包装的透气区域);

d) 经过灭菌过程和贮存后, 标签在使用前仍牢固粘贴在无菌屏障系统上;

e) 标签或用作标签的封口胶带, 及粘结系统宜无毒性;

f) 仅使用适应灭菌过程的无毒性油墨;

g) 不宜使用可能导致无菌屏障系统穿孔或破洞的圆珠笔或任何书写工具。

4.2.2.5 法规注意事项

可以使用具体国家或地区法规要求。宜在选择无菌屏障系统和/或包装系统的过程中考虑这些要求。

4.2.2.6 无菌屏障系统的通用选择

4.2.2.6.1 概述

无菌屏障系统的制造主要通过以下概念(但不限于)生产:

——可密封组合袋和卷材; 和/或

——灭菌包裹材料; 和/或

——可重复使用容器。

使用这些包装时宜考虑以下方面。

4.2.2.6.2 可密封组合袋和卷材(预成型无菌屏障系统)

可密封组合袋和卷材一般通过两种形式采购:

——沿两边密封的连续卷式或卷筒式。将卷展开并裁切成所需的长度, 医疗器械置于上下两层之间, 两端密封;

——组合袋是已裁切至规定尺寸, 并完成三边密封的袋子。把医疗器械放入组合袋内, 并对第四边密封。

考虑以下方面：

- a) 组合袋的尺寸和包装材料的强度宜根据待包装的医疗器械进行选择。待包装产品太大或者有尖锐边缘会对密封和材料施加额外压力。这可能造成破坏。宜有足够空间进行密封封口。装在与无菌屏障系统中的诸多小部件会向周围移动，损坏密封，穿透或磨损包装材料。在搬运、运输和流通过程中，会损坏较薄或易碎材料；
- b) 若制造商未另行规定，装载内容物宜不超过预成型无菌屏障系统透气侧内表面积的75%。若器械较高，还宜考虑增加器械与封边的距离；
- c) 使用两个组合袋时，内袋宜能够在外袋内移动，便于灭菌剂渗透，防止灭菌过程中组合袋贴合。将内袋放入外袋时避免折叠内袋，或避免折叠外袋，以防止折叠对无菌屏障系统造成压力或损坏。由薄膜和透气材料制成的内袋和外袋组合使用时，薄膜面在同一侧，透气材料在同一侧，以便于内容物识别和灭菌剂渗透；
- d) 所有组合袋的密封区域，包括闭合式密封，宜光滑，即无折叠、气泡或褶皱等；
- e) 自封袋和胶带封合袋不如热封袋安全。在密封规程中，宜规定折叠和闭合不得倾斜，并确保两个角都密封良好，确保整个封边完全闭合。正确的胶带位置对于完整封口和无菌屏障系统完整性至关重要。宜特别注意正确的封口方式，确保包装完整性；
- f) 密封装置宜能根据确认标准（例如，在出现关键过程参数偏差时报警，警报系统或机器停机）控制并监督关键过程参数（例如，温度、压力、密封时间/速度）。操作人员不宜修改关键过程参数，除非操作人员经过适当培训，遵守相关操作规程并在确认的过程参数范围内操作。密封装置宜能够达到预成型无菌屏障系统制造商提出的密封条件。宜使用专为预成型无菌屏障系统生产的密封装置；
- g) 不宜使用挤压包装或医疗器械的封口配件（例如，绳索、细绳、松紧带、回形针、订书钉或类似物品）；
- h) 医疗器械装入组合袋的方式，宜便于无菌取用。例如，医疗器械的把手宜朝向开口端。注意打开包装时，密封区域被视为非无菌区域；[100]
- i) 若需要特定开口方向以防止纤维分层，则宜根据制造商的说明打开组合袋。预成型包装的设计宜标明包装开口方向（例如，箭头指示、密封形状）；
- j) 不易与标准预成型组合袋相匹配的各种尺寸医疗器械，可使用卷材包装。由于两面裁切后密封，缺少V形开口指示。若没有V形，制造商宜提供卷材剥离方向。此外，建议根据制造商信息在密封区域上方留出更多空间。

注：在世界很多地区，可以使用某些无菌屏障系统（不可剥离，需要剪开包装取用产品）替代可剥离预成型无菌屏障系统。例如，灭菌袋、顶头袋或者由一层透气材料和一层塑料膜制作并在两侧密封的组合袋。在这些应用中，产品与无菌屏障系统的非无菌外表面接触的风险更大，宜特别注意无菌取用。为此，可以剪开包装顶部然后倒置，使医疗器械在不接触外部的情况下掉落到合适的表面。

4.2.2.6.3 灭菌包裹材料

灭菌包裹材料有多种尺寸和等级，适宜各种应用。它可以是一次性或可重复使用织物形式。宜仔细考虑被包装产品及采用的包装技术。灭菌包裹材料可以用于包裹单独医疗器械或装入仪器盒、盒子或托盘中的医疗器械。

考虑以下方面：

- a) 根据待包装医疗器械的尺寸、形状和重量，或者医疗机构的指南和包装制造商的使用建议选择灭菌包裹材料的等级；
- b) 灭菌包裹材料的尺寸宜充分覆盖包装的医疗器械。必须牢固包裹包装的医疗器械，防止形成孔隙、鼓包和气泡。宜避免包装过紧导致的包装穿孔或撕裂。灭菌包裹材料还宜足够大，便于包

裹材料适应灭菌循环挑战，防止撕裂。选择灭菌包裹材料时，包裹材料宜足以覆盖医疗器械，但不宜太大，以至于医疗器械包裹多次，从而影响灭菌剂渗透；

- c) 正确的包裹方法可以形成一个曲折路径，防止微生物进入无菌屏障系统。宜使用经制造商证明有效并推荐使用的包裹方法（见4.2.2.1）。选择的包裹方法宜便于医疗器械的无菌取用。医疗机构宜根据国家或地区法规在机构内对包裹方法进行验证或确认。可适用的包裹方法的国家标准或专业指南见附录C；
- d) 无菌包裹方法的设计宜使打开后的包裹材料避开无菌区域；
- e) 包裹材料操作台表面宜平整光滑，尺寸合适，良好光照且洁净；
- f) 包裹包装的设计宜确保各边缘严实，不影响无菌取用产品至无菌区；
- g) 闭合系统宜有“打开迹象”；
- h) 灭菌包裹材料通常使用指示胶带闭合，并根据灭菌方法选择不同类型的胶带。有不同类型的胶带可用于纺织或无纺布的包裹材料。不宜使用挤压包装或医疗器械的方式进行闭合（例如，使用绳索、绳子、松紧带、回形针、钉书钉或类似物品）；
- i) 可重复使用织物作为灭菌包裹材料时，还需要在每次使用前确保灭菌包裹材料的额外适应性要求（见GB/T 19633.1-2015，5.1.11和5.1.12中的要求）。

4.2.2.6.4 可重复使用容器

可重复使用硬质容器用于放置医疗器械及其附件，并在无外部包裹情况下进行灭菌。这种容器通常包括带提手的底部或底座，盖子通过锁定装置固定在底座上，可能还有放置医疗器械的提篮或托盘。该容器包括排气和灭菌剂渗透装置。在不同标准中，被称为“硬质容器”或“可重复使用容器”。

器械盒、器械篮筐或整理托盘属于容纳类设备，但不是无菌屏障系统。宜被包含在无菌屏障系统中。使用硬质容器时，需考虑以下方面（见GB/T 19633.1-2015，5.1.10中的要求）。

- a) 仅使用经证明与特定容器，特定的灭菌过程兼容且能够保持无菌的过滤器。过滤器制造商需提供可证明具有此类功能的书面证据；
- b) 根据制造商说明检查并准备容器；
- c) 根据容器制造商的说明固定适用于灭菌过程的“打开迹象”指示系统，并可表明无菌屏障系统在预期使用前未故意或意外开启，可能导致内容物受到污染；
- d) 每个容器都需有明显的识别标签和/或信息卡，除非容器设计用于紧急灭菌。识别标签和/或信息卡需适用于灭菌过程；
- e) 每次使用时检查底座和盖子的密封面是否破损，保证容器适当封闭；
- f) 器械整理托盘的尺寸适合于特定容器和灭菌方法；
- g) 需有每次使用后的容器清洁、灭菌和维护过程程序，并得到确认。不得使用超出制造商规定使用年限的容器（见GB/T 19633.1-2015，5.1.12中的要求）。建立程序，以确保不超出制造商规定使用年限（见GB/T 19633.1-2015，5.1.12中的要求）；
- h) 与所有无菌屏障系统一样，为了保证无菌取用，容器外侧以及顶部与底部的连接处不得与无菌内容物接触。

4.2.2.7 保护性包装

保护性包装可以在应对环境挑战或多次装卸时保护或适当延长包装和灭菌物品的有效期。特别是，无菌屏障系统的运输或移动可能需要使用保护性包装，以确保运输和搬运不影响无菌屏障系统。需尽量减少搬运无菌包装。无菌屏障系统的完整性与事件相关，与时间无关，这就是为什么防止无菌屏障系统损坏如此重要的原因。

使用保护性包装前，无菌屏障系统需清晰可辨。保护性包装旨在提供额外的保护，以防止损坏和外部因素的不利影响。若在蒸汽灭菌后使用任何保护性包装，则需在彻底冷却干燥后使用。

国家或地区法规可能要求使用保护性包装，以避免对手术环境造成潜在污染。这些法规还可能要求在无菌屏障系统进入手术环境前需移除保护性包装。

4.2.3 包装系统性能试验（GB/T 19633.1-2015, 5.3, 5.4, 5.5, 6.3）

医疗机构首次使用任何包装系统前，需进行性能试验。性能试验需验证无菌屏障系统或包装系统在灭菌前后满足预期处理、流通和运输严苛条件的能力。无菌屏障系统需要保持其完整性，不会应施加的应力而出现任何孔洞、撕裂或密封/封口破裂。

性能测试需：

- a) 需对使用前的灭菌、处理、流通和贮存的所有预期过程进行评估；
- b) 需对预期最坏情况进行评估。确定时需考虑很多因素。这些因素包括但不限于：
 - 1) 装配无菌屏障系统，其中包含对无菌屏障系统形成最大挑战的医疗器械配置（例如，最大、最重、最密集、最尖锐物品，见GB/T 19633.1-2015, 6.3.4）；
 - 2) 需根据国家或地区监控灭菌效果的要求，准备用于验证测试的样本，以监控灭菌过程的有效性。如通过使用热电偶或数据记录器测量和记录物理参数，生物、化学指示剂或过程挑战装置（PCD）来监控灭菌过程。适应性的确认可以与灭菌过程确认同时进行。需根据医疗器械和预成型无菌屏障系统制造商的说明对医疗器械进行包装和灭菌；
 - 3) 无菌屏障系统的预期灭菌过程需考虑混合装载或满载；
 - 4) 无菌屏障系统的流通/搬运/贮存/开启。

需考虑贮存无菌屏障系统或包装系统的环境和其他条件。将产品紧紧地塞入箱子和存储位置，会增加两组已包装的医疗器械之间发生剪切作用的机会，这可能导致针孔和撕裂。

许多灭菌站点不与使用地点相邻，需考虑所有贮存和流通条件。

性能测试后，医疗机构需目视检验无菌屏障系统的包装完整性（无孔洞或撕裂）和密封完整性，然后确认是否达到灭菌参数。

若需更深入测试，可选择的试验方法见GB/T 19633.1-2015附录B。

若无菌屏障系统设计为可重复使用，且制造商预期其性能特性会发生降解（见GB/T 19633.1-2015, 5.1.11和5.1.12），则使用的监测或检查系统需清楚的识别制造商提供的使用寿命终点。

4.2.4 无菌屏障系统稳定性评估（有效期）（GB/T 19633.1-2015, 6.4）

通常由预成型无菌屏障系统制造商评估无菌屏障系统材料或预成型无菌屏障系统随时间变化保持其性能特性和密封完整性的能力（见GB/T 19633.1-2015, 6.4.7中的要求）。

即使材料已被证明具有可接受的微生物屏障，医疗机构也需证明组装的无菌屏障系统或包装系统可在预期环境条件下保持完整性，直到使用时为止。

无菌屏障系统完整性失效与事件有关，与时间无关，取决于无菌屏障系统或包装系统的性能、医疗器械与所选无菌屏障系统之间的相互作用、贮存条件、运输条件和搬运次数。为保证合适的存储环境，医疗机构应考虑多种因素，即：防止损坏，保持温度和湿度稳定性，避免暴露于灰尘和阳光下，使用保护性包装，尽可能减少搬运次数，将清洁物品和受污染的物品分开放置等。

适当的库存控制和管理系统可以降低无菌屏障系统损坏风险，最大限度地保持包装完整性。

注：国家或区域指南可以提供更多贮存要求信息，例如，与地板和天花板的距离、库存周转、贮存区域清洁、具体温度和湿度限制、无孔搁板的类型、封闭的专用空间、通风换气和空气质量、空气悬浮微粒。

4.2.5 文件资料

医疗机构需按照计划或标准来评估无菌屏障系统。对比测试结果与可接受准则，并记录评估结果。

需根据医疗机构的要求保留确认文件和收集的数据。GB/T 19633.1-2015, 7.1要求记录所测试材料的类型、规格、等级和批号、灭菌过程、已知有效期或建议贮存条件、任何对处置或使用的限定、可重复使用材料保养的频次和方式。

4.3 GB/T 19633.2 符合性指南，成型、密封和装配过程确认的要求

4.3.1 总则

GB/T 19633.2讨论了所有包装过程的确认要求。包括装配、填充及以下过程：

- 密封过程：组合袋、卷材或纸袋的成型和密封；
- 包裹过程：灭菌包裹折叠和灭菌包裹闭合；
- 容器封装过程：可重复使用容器闭合。

过程确认依赖于先前安装鉴定（IQ）和运行鉴定（OQ）的数据。这些数据可用于确定关键参数的公差。

需在正式质量管理体系框架内执行包装过程。医疗机构质量体系之间存在区域差异，关键要素包括（但不限于）有效的文件控制程序、培训控制程序、过程控制/监控程序以及维护（和不断改进）保证包装过程有效性的纠正/预防措施程序。

在GB/T 19633.2中，IQ、OQ和性能鉴定（PQ）的定义均涉及密封或封闭过程中使用的设备。但是，所有成型、密封和装配过程都需要人工操作。因此，人员的执行功能需作为确认的一部分。

通常仅在要安装设备时执行IQ。或者对于仅涉及人员及其执行任务的过程，某些机构可能将标准操作程序（SOP）的开发及其培训视为IQ。OQ和PQ操作员的培训需记录在这些报告中。

4.3.2 确认方法

4.3.2.1 总则

需有确认方法或确认的标准程序并形成文件，包括：

- a) 编制确认计划（见4.3.2.2）；
- b) 实施确认（见4.3.2.3），包括：
 - 1) IQ（见GB/T 19633.2-2015, 5.2）；
 - 2) OQ（见GB/T 19633.2-2015, 5.3）；
 - 3) PQ（见GB/T 19633.2-2015, 5.4）。
- c) 解决故障及采取纠正措施的程序；
- d) 确认批准（见4.3.2.4）；
- e) 过程控制和日常监控（见4.3.2.5）；
- f) 过程/包装变更和再确认（见4.3.2.6）。

4.3.2.2 编制确认计划

确认计划至少包括以下信息：

- a) 职责（即，机构、位置、确认人员以及操作员姓名）；
- b) 密封和闭合程序描述/SOP（例如，组合袋的热封、包裹和无菌屏障系统的闭合，装载和容器闭合）；
- c) 使用的无菌屏障系统及其选配的保护性包装（若适用）描述（例如制造商说明）；
- d) 使用的无菌屏障系统内容物描述。无菌屏障系统需根据正常使用装配，见4.2.2.3, 4.2.2.4, 4.2.2.6和4.2.2.7；

- e) 灭菌过程描述（如134 °C和121 °C条件下的湿热灭菌法，环氧乙烷（EO），气体等离子，低温蒸汽甲醛（LTSF）），包括使用的过程参数和装载配置；
 - f) 无菌屏障系统的运输、流通和贮存描述；
 - g) 确认步骤（IQ、OQ和PQ）（见GB/T 19633.2-2015, 5.2, 5.3和5.4），各过程的更多解释见4.3.2.7, 4.3.2.8, 4.3.2.9；
 - h) 计划要测试的单位数量需是基于统计学原理的样本量（见附录L）；
- 注：必须理解样本量在很大程度上影响着置信水平和可靠性。通过在互联网上搜索关键词“样本”、“样本量”、“计算器”，可以容易地找到确定样本量的工具。
- i) 使用者需确认性能评估范围、评估方法和可接受结果的可接受准则；
 - j) 确认批准。

可使用D.2至D.4的确认计划清单。需针对不同的灭菌方式和无菌屏障系统和/或包装系统组合使用单独的确认计划（制造商、类型等），附录D中表D.1可用于管理目标。

4.3.2.3 确认实施

编制确认计划后，确认活动将根据确认计划执行。4.3.1所述三个过程的具体指南，见以下章节：密封过程（4.3.2.7），包裹过程（4.3.2.8）和容器封装过程（4.3.2.9）。

4.3.2.4 确认批准

记录和评估确认报告需具有可追溯性，并由已批准确认计划中的负责人批准（见D.2至D.4）。

偏差需在确认报告批准前解决并批准。需评估偏差对确认研究的影响，以确定是否再次研究。

在执行OQ前，IQ报告需得到批准。同时，在执行PQ前，OQ报告需得到批准。

完成每个步骤后，需研究失效或偏差情况，在开始下一个确认步骤前确定根本原因并采取纠正措施。需评估完全或部分重复前一确认步骤的需求。需使用正式系统管理纠正性或预防性措施，并评估和记录措施的有效性。

4.3.2.5 过程控制和日常监控

建立控制包装过程的程序，并在日常操作中保持在既定参数范围内。

日常监控并记录关键过程参数。

4.3.2.6 过程/包装变更和再确认

4.3.2.6.1 若设备、产品、包装材料或包装过程发生可能危及原始验证并影响无菌医疗器械的无菌性、安全性或有效性的变更，则重新进行再确认，并记录其理由。

注：影响已确认过程状态以及再确认需求的变更清单如下：

- 无菌屏障系统原材料改变；
- 新设备；
- 过程和/或设备从一个地点或机构移向另一地点或机构；
- 灭菌过程改变；
- 审查最终用户投诉或不合格产品，质量或过程控制显示有下降的趋势；
- 超出最初评估的最坏情况下参数范围的无菌屏障系统内容物变化；
- 更改运输路径或方式（例如，从建筑物内部到建筑物之间的运输，这可能会对包装产生重大挑战）。

4.3.2.6.2 需评估并记录再确认的需求。若变更不要求重复原始确认的各个方面，则再确认不必像初次确认那样广泛，但需要记录理由。

4.3.2.6.3 对认为不需要再确认活动的变更，需形成书面理由。（例如，材料改变或材料供应商改变，若供应商提供证据证明材料基本相同）。

4.3.2.6.4 多次微小变更可能累积影响过程的确认状态，需考虑定期的再确认活动、验证或审核。

可以通过再确认表明操作人员具备有效实施过程所需的知识和能力，还可以用于重新培训人员和重新调整实践。

4.3.2.7 预成型无菌屏障系统密封过程确认（组合袋、卷材或纸袋成型及密封）

注：预成型无菌屏障系统制造商需提供预成型密封的密封过程确认信息，此信息可用于医疗机构封口确认。

4.3.2.7.1 安装鉴定

正确安装密封设备。密封设备需由有校准资质的机构提前校准，且医疗机构需有持续校准计划以保证密封界面的密封参数正确。此外，还需对用户进行操作密封设备的培训。

IQ考虑以下方面：洁净度、温度、湿度等环境条件；记录/操作培训；操作手册或程序。

需解决以下问题：

a) 是否定义关键工艺参数（例如，关键工艺参数至少包括温度、压力和密封/停滞时间）？

注1：若使用旋转密封设备，停滞时间一般表现为密封速度（即米/分钟）。若使用密封条，停滞时间是指加热条与包装材料接触的时间。

b) 密封温度是否以预成型无菌屏障系统制造商的建议为基础？

c) 密封设备是否配备控制并监控关键工艺参数的系统？

d) 若关键工艺参数超出限值，密封设备是否配备报警、警报系统或机器停机？

e) 是否获知封口规范并理解（即相关标准中规定的密封宽度要求）？

f) 是否有书面的预防性维护和清洁计划提供给使用者？

g) 是否对所有用户进行了密封设备的操作培训，并留有记录？

IQ时，建议使用执行清单。

注2：可以使用E.1所述**IQ**清单进行记录。

4.3.2.7.2 运行鉴定

医疗机构使用的密封温度范围需由预成型无菌屏障系统制造商和密封设备制造商提供的信息确定。预成型无菌屏障系统制造商通常提供规定压力和时间条件下的温度上限和下限。

密封设备制造商通常提供设备监控关键参数的信息。

接触压力和密封/停滞时间的参数范围通常由密封设备制造商提供，需确保设备能够获得预成型无菌屏障系统制造商推荐的限值。在使用条件下，不同无菌屏障系统可能需要不同的密封温度。

根据提供的信息，在上限和下限参数密封无菌屏障系统，并评估所密封产品的质量。在使用前检查密封设备是否已校准。

培训操作人员，并评估其进行热密封过程的能力。

包装应按照程序文件进行装配。需考虑最坏情况配置（见附录H）。

在各变量上限和下限参数下生产样品，并进行评估。对于已成功确认的极限值，所有样本都需满足可接受准则。无菌屏障系统密封的可接受准则包括：

a) 规定密封宽度下密封完整；

b) 无通道或密封开口；

c) 无刺破或撕裂；

d) 没有贯穿密封宽度的褶皱或折痕；

e) 在经过预期灭菌过程后，封口剥离处无影响无菌取用的材料分层或纤维撕裂。

使用破坏性试验评估密封时，需为每个密封参数准备多组包装样品。

为了在灭菌后达到上述可接受准则，可能需要确定最小密封强度（例如，YY/T 0698.5规定蒸汽灭菌过程的最小参考值为1.5 N/15mm，其他灭菌过程的最小参考值为1.2 N/15mm）。若在OQ期间未进行密封强度测试，PQ期间不满足可接受准则的风险较高，可能需要再次执行OQ。

使用合适的试验系统（例如，使用染料渗透试验套件或其他密封完整性指示器，见附录A.7.3）检查上述质量特性并形成文件。

注1：密封完整性指示器所用材料需与组合袋或卷材（例如YY/T 0698.3）的透气材料相同。若在上限和下限参数下均满足质量特性要求，则设定值通常是这两个值的平均值（例如，下限= 170℃，上限= 190℃，则密封温度= 180℃）。

注2：F.1中的OQ清单可用于确定密封温度。

4.3.2.7.3 性能鉴定

PQ需证实该过程（包括设备和操作人员）在规定操作条件下能持续生产出满足可接受准则的无菌屏障系统。

考虑以下方面：

- a) 无菌屏障系统的评估需在无菌屏障系统密封和灭菌后进行；
- b) 确认过程中使用的批次信息是确认记录的一部分。批次信息包括但不限于：
 - 1) 操作人员；
 - 2) 时间和日期；
 - 3) 灭菌过程、参数和循环次数；
 - 4) 无菌屏障系统材料；
 - 5) 无菌屏障系统内容物；
 - 6) 热密封设备。
- c) 使用制造商推荐的程序检查测试设备和密封设备的校准。需在密封前进行；
- d) 样品需密封并评估。所有样品均需满足可接受准则。样本量指南见4.3.2.2 h)；
为了在灭菌后达到可接受准则，可能需要确定最小密封强度（例如，YY/T 0698.5规定蒸汽灭菌过程的最小参考值为1.5 N/15mm，其他灭菌过程的最小参考值为1.2 N/15mm）。
使用破坏性试验评估密封时，需为每个密封参数准备多组包装样品。
- e) 生产三批或三组无菌屏障系统，需包括潜在重要变化来源，例如操作人员、时间、材料（数量、来源、批次）、无菌屏障系统内容物，需包括代表最大挑战（最坏情况）的包装内容物；
- f) 无菌屏障系统的测试样品需使用预先被确认的、能够证明无菌屏障系统适用性的灭菌过程进行灭菌。三批试验样品需在三个单独循环中通过相同灭菌过程，证明其可重复性；
- g) 无菌屏障系统应在经过灭菌工艺和预期的最苛刻的处理、流通和贮存条件之后，采用OQ制定的可接受准则进行评估，并记录结果，见4.2.3和GB/T 19633.1-2015, 6.3。

注：使用G.1中的PQ清单进行记录。

4.3.2.7.4 自封袋或胶带封合袋

当有热封设备和组合袋时，不鼓励使用自封袋或胶带封合袋。若使用，则需确认其装配和封口过程（见GB/T 19633.2-2015, 5.1.1中的要求）。GB/T 19633.2-2015第5章中所有适当的要素和步骤应予以说明。

4.3.2.8 包裹过程确认（灭菌包裹的折叠和闭合）

4.3.2.8.1 安装鉴定

包裹过程通常是手动过程，IQ需考虑以下方面：环境条件（如，清洁度、温度、湿度）；记录/操作培训；操作手册或程序。

4.3.2.8.2 运行鉴定

需有包装装配的文件程序。该方法需考虑4.2.2.3和4.2.2.6.3。包裹组装和闭合指南可以从包装制造商处获取。

对操作人员进行能力培训并评估。折叠方法需形成阻碍微生物通过的曲折路径（见附录C）。

按程序进行包装装配。在装配时，需包括最坏的配置情况，见附录H。样品需被闭合/密封并评估。所有样品都需满足可接受准则。样本量指南见4.3.2.2 h) 和附录L。

根据评估闭合的试验方法，每个批次准备多组样本。

评估无菌屏障系统的完整性和有效闭合。可接受准则需包括但不限于：

- a) 闭合连续性和完整性；
- b) 无通道、开口或间隙；
- c) 无穿孔或撕裂；
- d) 开启时无材料分层或分离；
- e) 开启包装需证明无菌屏障系统能够实现内容物的无菌取用；
- f) 灭菌参数满足要求；
- g) 干燥参数满足要求。

除了评估闭合的无菌屏障系统外，包装还需被打开并评估是否符合所记录的装配程序。

注：可以使用F.2中的OQ清单。

4.3.2.8.3 性能鉴定

PQ需证实在规定操作条件下，包裹过程能持续生产出满足可接受准则的无菌屏障系统。

- a) 无菌屏障系统的评估需在无菌屏障系统闭合和灭菌后进行；
- b) 确认过程中使用的批次信息是确认记录的一部分。批次信息包括但不限于：
 - 1) 操作人员；
 - 2) 时间和日期；
 - 3) 灭菌过程、参数和循环次数；
 - 4) 无菌屏障系统材料；
 - 5) 闭合胶带；
 - 6) 无菌屏障系统内容物。
- c) 三批试验样品需在三个单独循环中通过相同灭菌过程，证明其可重复性；
- d) 根据医疗机构的文件程序要求装配闭合三个批次或三组无菌屏障系统，需包括潜在重要变化来源，例如操作人员、时间、材料（数量、来源、批次）、无菌屏障系统内容物，需包括代表最大挑战（最坏情况）的包装内容物。若可重复使用无菌屏障系统接触多个和/或不同灭菌过程，以达到最终灭菌，确认需涵盖按顺序完成的所有过程。一次性无菌屏障系统的重复使用是不安全的，且不应被允许；
- e) 样品需密封/闭合并评估。所有样品都需满足可接受准则。样本量指南见4.3.2.2 h)；
- f) 根据评估闭合的试验方法，每个批次准备多组样本；
- g) 无菌屏障系统应在经过灭菌工艺和预期的最苛刻的处理、流通和贮存条件之后，采用OQ制定的可接受准则进行评估，并记录结果。

注：可以使用G.2所述包裹过程PQ清单进行记录。

4.3.2.9 容器封装过程确认（可重复使用容器的填充和闭合）

GB/T 19633.2和本指南讨论了可重复使用容器的填充和闭合，但未讨论在重复使用前，对这些容器的清洁或净化方式。在医疗机构使用过程中，可重复使用容器在填充和封口前需进行经确认过的清洗/净化过程。

可重复使用容器进行过程确认时，需保证每个容器（例如，垫片状态、容器等）满足制造商的所有要求，并形成记录。

4.3.2.9.1 安装鉴定

容器填充和闭合通常是手动过程，IQ需考虑以下方面：环境条件（例如，清洁度、温度、湿度）；记录/操作培训；操作手册或程序。如使用设备，则需根据GB/T 19633.2-2015, 5.2进行IQ。

4.3.2.9.2 运行鉴定

需有评估容器损坏、填充和闭合的程序，并形成文件，见4.2.2.3和4.2.2.6.4的要求。可从制造商处获取详细信息。

对操作人员进行能力培训并评估。在运行鉴定前，必须编写SOP并获得批准。

需根据制造商说明和医疗机构的文件程序对容器进行清洗、检查、装载，并使用“打开迹象”指示系统闭合。确定或选择容器的内容物时，需包括内容物的最坏情况配置（例如，容器装载的重量、体积和材料）。操作人员进行的无菌屏障系统典型调整（例如，更换过滤器等）也应被包括。所有样本需满足可接受准则。样本量指南见4.3.2.2 h）。根据不同使用条件，可使用相同容器一次或多次装配样本用于鉴定。根据评估闭合的试验方法，每个批次准备多组样本。

评估无菌屏障系统的完整性和有效闭合。可接受准则包括但不限于：

- a) 密封、容器咬合面、容器系统边缘和盖子，确保无凹陷或碎裂；
- b) 过滤器固定架和紧固件（例如，螺钉和铆钉）牢固，无扭曲或磨损；
- c) 锁闭装置运作正常；
- d) 过滤介质的完整性不受影响；
- e) 垫片柔韧，牢固固定，无断裂或切口；
- f) 阀门工作正常；
- g) 闭合连续性和完整性；
- h) 过滤器、阀门及灭菌剂口未损坏；
- i) 能够在不损坏内容物的情况下打开容器；
- j) 容器允许内容物无菌取用；
- k) “打开迹象”指示系统有效且完整；
- l) 灭菌参数满足要求；
- m) 干燥参数满足要求。

除了评估闭合的无菌屏障系统外，包装还需被打开并评估是否符合装配程序中的清洗、检查和装载要求。

注：可以使用F.3所述OQ清单。

4.3.2.9.3 性能鉴定

容器制造商需提供证据证明容器在指定灭菌过程中的适用性及其保持内容物无菌性的能力。PQ证明在特定操作条件下，装载、填充和闭合过程将持续生产出满足可接受准则的无菌屏障系统。

无菌屏障系统的评估需在无菌屏障系统闭合和灭菌后进行。需要考虑以下几点：

- a) 确认过程中使用的批次信息是确认记录的一部分。批次信息包括但不限于：
 - 1) 操作人员；

- 2) 时间和日期;
 - 3) 灭菌过程、参数和循环数;
 - 4) 无菌屏障系统材料;
 - 5) “打开迹象”指示系统;
 - 6) 无菌屏障系统内容物。
- b) 根据医疗机构的文件程序要求装配闭合三个批次或三组无菌屏障系统，需括潜在重要变化来源，例如操作人员、时间、材料（数量、来源、批次）、无菌屏障系统内容物，需包括代表最大挑战（最坏情况）的包装内容物。若在几个不同灭菌过程中使用相同无菌屏障系统，则需对每个灭菌过程进行确认;
 - c) 所有样品需满足可接受准则，样本量指南见4.3.2.2 h) ;
 - d) 无菌屏障系统应在经过灭菌工艺和预期的最苛刻的处理、流通和贮存条件之后，采用OQ制定的可接受准则进行评估。在蒸汽灭菌时，除了OQ制定的可接受准则外，还应在灭菌后对内容物进行评估，确保内容物充分干燥;
 - e) 三批试验样品需在三个单独循环中通过相同灭菌过程，证明其可重复性;
 - f) 记录所有评估结果;
- 注：可以使用 G.3 所述包装过程 PQ 清单进行记录。
- g) 若发现包装失效，则需通过调查确认根本原因，见附录R。

4.4 质量体系

GB/T 19633.1-2015, 4.2和GB/T 19633.2-2015, 4.1要求正式的质量体系，但未提供进一步指南。

5 行业指南

5.1 通用指南

5.1.1 质量体系

5.1.1.1 需在正式质量体系（GB/T 19633.1-2015, 4.2）内应用 GB/T 19633.1。

5.1.1.2 本质量体系的关键要素是设计控制。设计控制程序用于保证包装系统的设计及其修改或修订版本满足具体设计要求 GB/T 19633.1-2015, 6.2.1。

开发指定设计要求的更多信息见 5.3 和附录 J 有关设计输入的规定。

5.1.1.3 设计历史文件一般可以提供包装系统开发过程和后续修改或修订版本的文件资料（GB/T 19633.1-2015,4.5 和 6.2.5）。

5.1.1.4 很多质量体系的基本要求是风险管理。宜进行正式风险分析，预测包装过程中可能出现的失效情况及其对医疗器械安全性和效果的影响。设计包装系统的关键要求是尽量减少在预期使用条件下对患者和用户的安全危险（源）（见 GB/T 19633.1-2015, 6.1.1）。YY/T 0316 介绍了医疗器械范围内的适用性和风险评估要求。风险分析工具见附录 K。

5.1.1.5 有关法规框架、设计控制和其他质量体系的信息见附录 N。

5.1.2 试验方法

GB/T 19633.1 和 GB/T 19633.2 要求对证明符合这些标准的所有试验方法进行确认（见附录 O）。关于 GB/T 19633.1 和 GB/T 19633.2 所述试验方法的要求指南见本文件附录 A。

最好采用具有实验室间系统性研究的试验方法，因其重复性、再现性及在某些情况下的灵敏度均已进行了研究。在特定实验室执行这些试验方法时，必须证明其准确性和重复性至少达到实验室间研究的再现性。

可以使用独立开发或科学文献所述的试验方法。但是，必须确定试验方法是否满足所需灵敏度，并且准确性和重复性满足预期接受准则。

5.1.3 取样

取样计划宜适用于包装系统，反映风险承受能力，并以统计有效原理为基础（GB/T 19633.1-2015, 4.3）。更多信息见 5.8.2 和 I.4。

5.2 设计输入

考虑材料和/或包装系统设计前，宜建立一套设计输入（GB/T 19633.1-2015, 6.2.2 和 6.2.3）。这些设计输入将用于评估材料和/或设计。

设计输入将反映用户需求。该信息将来自于用户工程、生产、营销、法规需求等。设计输入实例包括医疗器械属性、医疗器械保护要求、销售单元配置、灭菌过程、配送、装卸和使用环境（GB/T 19633.1-2015, 6.1 和 6.2）。

注：设计输入的开发指南见附录 J。

5.3 材料选择和评估

注：本部分相关信息见附录 A。

5.3.1 灭菌要求指南（GB/T 19633.1-2015, 5.1.6 e）和 5.3）

评估对医疗器械、过程和最终用途十分重要的材料特性时，必须注意适合灭菌过程的材料特性（例如用于气体灭菌的透气性）以及对严苛灭菌过程的承受力。更多灭菌信息见附录 B。

5.3.2 安全要求指南（GB/T 19633.1-2015, 5.1.5 和 5.1.6）

无菌屏障系统选择材料时，宜满足基本的安全要求。宜了解并控制材料来源、历史和可追溯性。宜评估化学特性。这通常包括毒性以及材料与医疗器械之间可能发生的化学相互作用评估。一般还包括测试是否存在有毒重金属。更多信息见附录 A。

5.3.3 屏障要求指南（GB/T 19633.1-2015, 5.1.4 和 5.1.6）

医疗器械和选定灭菌方法的屏障要求有助于确定适当的无菌屏障和包装系统材料。可以使用各种方法评估材料特性，并评估保护医疗器械所需的屏障或屏障水平。需要考虑的各个方面，包括透气性、微生物屏障、空气（氧气）、水分、温度和透光性等。详见附录 A 的屏障部分。

5.3.4 可视性和外观要求指南

可视性和外观要求（如适用）由外观美学（例如高光泽度或磨砂的无菌屏障系统）、标识方法（例如，需要高清晰度无菌屏障系统的标签内插页）以及器械可视性（或遮盖）需求决定。需要考虑雾度、光泽度、不透明度和透明度等方面。更多信息见附录 A。

5.3.5 物理特性要求指南（GB/T 19633.1-2015, 5.1.6 c），5.1.7 e）和 6.3.2）

无菌屏障系统宜能够在使用前保护医疗器械的无菌性、功效和/或功能。无菌屏障系统或预成型无菌屏障系统的物理特性要求取决于内容物的重量和轮廓、保护性包装的类型（如适用）、贮存条件和配送系统要求。有几个因素会影响材料性能，例如抗穿刺性、耐磨性、抗撕裂性、抗揉搓性、厚度和基重。这些因素详见附录 A。评估物理特性的试验方法仅说明材料的特性，但不能直接预测无菌屏障系统的性能，通常需要通过实验室模拟包装系统性能试验评估特定医疗器械无菌屏障系统的性能。

5.3.6 热密封性要求指南（GB/T 19633.1-2015, 5.1.6 d）和 5.1.8 c））

宜测试封口的拉伸剥离强度，并检查确定结果是否满足无菌屏障系统所需的密封强度。其它接受准则包括可剥离性、目力检测封口外观和打开过程中材料失效。通常通过密封拉伸测试选择材料组合，并评估灭菌前后的热密封效果。可以使用各种不同的密封强度试验方法。见 GB/T 19633.1 附录 B。YY/T 0681.2 详细介绍了部分密封强度试验方法，还包括有关技术差异影响的信息。

5.3.7 加工要求指南 (GB/T 19633.1-2015, 5.1.2 至 5.1.9)

评估包装材料与设备和加工条件的兼容性时, 需要考虑确保一致可靠生产无菌屏障系统预定要求。常用于评估过程要求和条件的方法是尺寸测量、摩擦系数 (COF)、可密封性和涂层重量, 详见附录 A。

5.3.8 印刷要求指南 (GB/T 19633.1-2015, 5.4)

设计印刷时必须注意包装材料的特性。字体或字号可能与特定基材不适宜, 也应考虑印刷颜色、图稿排版和复印等因素。新的基材评估需要考虑可印刷性。印刷油墨的属性需要防止物理和化学降解, 以及预期暴露灭菌过程的过程指示物发挥功能。还需考虑成型前/后印刷, 防止严重改变图形外观, 文字信息无法辨认。更多关于特定印刷要求的材料评估信息见附录 A。

5.3.9 洁净度及微粒要求指南 (GB/T 19633.1: 2015, 5.1.7d)

一般清洁度要求是包装材料没有污渍、灰尘、油渍和其他污染。微粒可以是嵌入或松散的异物或母材碎片。更多关于微粒的信息见附录 A。固有颗粒物水平取决于选择的包装材料。通常使用 TAPPI 污垢估计图 (GB/T 1541) 估计微粒大小。

5.3.10 器械-包装系统相互作用

材料硬度、黏着度、变色或其他属性可能与医疗器械的使用相互作用。

无菌屏障系统组成可以迁移至医疗器械 (可沥滤物), 并与其内容物相互作用, 导致不利影响。同样, 医疗器械材料可以迁移至包装系统材料中, 从而产生不利影响。需要评估风险, 并进行适当的适应性研究。

5.4 无菌屏障系统和保护性包装设计 (包装系统开发)

5.4.1 关键设计要素

应有形成文件的无菌屏障系统和保护性包装设计与开发程序 (GB/T 19633.1-2015, 6.2.1)。

包装系统设计过程的一个关键组成部分是收集和评估设计输入 (GB/T 19633.1-2015, 6.2.2 和 6.2.3), 见在 5.3 和附录 J。

包装功能开发需包含在设计控制系统或过程中。需从医疗器械整个开发周期的早期开始设计最终灭菌医疗器械包装系统。参与医疗器械开发过程并深刻理解医疗器械的所有属性是非常重要的, 包括相关医疗器械、灭菌和制造规范。

可以与合同包装商共同设计无菌屏障系统和保护性包装 (即包装系统)。合同包装商使用指南见附录 P。

5.4.2 包装系统设计步骤

5.4.2.1 无菌屏障系统设计

5.4.2.1.1 包装设计的目标是形成无菌屏障, 具有允许医疗器械灭菌、使用前或有效期内保持无菌, 并允许医疗器械使用时无菌取用。(GB/T 19633.1-2015, 6.1 和 6.2)。

5.4.2.1.2 根据医疗器械开发过程收集的信息 (设计输入) 选择无菌屏障系统的类型和构造材料。常见预成型无菌屏障系统和无菌屏障系统类型如下:

- a) 预成型托盘和盖材 (GB/T 19633.1-2015, A.3.2);
- b) 预成型组合袋 (GB/T 19633.1-2015, A.3.3);
- c) 预成型灭菌纸袋 (GB/T 19633.1-2015, A.3.4);
- d) 预成型顶头袋 (GB/T 19633.1-2015, A.3.5);
- e) 可重复使用容器 (GB/T 19633.1-2015, A.3.12);
- f) 由折转路径形成闭合的灭菌包裹 (GB/T 19633.1-2015, A.3.11);
- g) 需形成无菌屏障系统并完成密封的包装-成型/装入/密封和四边密封 (GB/T 19633.1-2015, A.3.6 和 A.3.7)。

5.4.2.1.3 根据质量体系程序要求，规定并记录无菌屏障系统的材料、尺寸、公差、几何形状和物理特性。

注：确保供应商能力和使用设备的公差是合理的。

5.4.2.2 保护性包装设计

保护性包装对无菌屏障系统及其内容物提供物理保护。

根据质量体系程序要求，规定并记录保护性包装的材料、尺寸、几何形状和物理特性。

5.4.2.3 包装系统样品

a) 若评估通过，则继续进行可行性测试；

b) 若包装系统样品不通过，则返回至设计阶段。

注：包装系统设计可行性测试指南见 S.2。

5.4.2.4 包装系统的标签设计注意事项

注：标签设计和印刷是医疗器械行业的一项重要及耗时的的工作。标签内容物说明不只是包装工作团队的责任。包装工作团队通常负责将指定标签纳入包装系统中。

5.4.2.4.1 已完成的标签系统需在使用时完整清晰，与所有材料和过程相适应，且不会转移到医疗器械上或与包装系统发生反应，损坏包装系统的效用。

5.4.2.4.2 确定标签直接印刷在包装材料上或贴在包装系统上。

5.4.2.4.3 若使用标签，规定模切标签的尺寸、材料、涂层和粘合剂。

5.4.2.4.4 若使用标签，确定是否在生产工厂预先印刷或在线印刷。

5.4.2.4.5 规定使用的印刷类型。印刷类型包括但不限于激光、喷墨和热转印。

5.4.2.4.6 若需要，指定标签上印刷可变医疗器械信息的系统。可变信息包括但不限于批号或序列号、生产日期和有效期限。

5.4.2.4.7 将使用说明（IFU）和所附的医疗器械信息纳入包装设计。

5.5 包装过程可行性评估

注：可行性不是 GB/T 19633.1 或 GB/T 19633.2 的要求。本节用于评估包装系统的可行性。

5.5.1 无菌屏障系统的生产过程

确定无菌屏障系统的生产过程。建立生产过程图或流程图。明确制造、装载、密封和包装过程的每个步骤。在每个步骤中，分析无菌屏障系统或包装系统的潜在失效风险，以及可能导致质量问题的变化来源。评估风险，由此确定控制和重新设计包装过程的方式（指南见附录 K）。指明包装系统材料和医疗器械移动状况。关于详细分析的指南见附录 S。关于确定过程参数的指南见附录 Q。

5.5.2 设备安装鉴定指南

确定工艺图或流程图中所定义各阶段/设备的设备 IQ 要求。IQ 相关讨论参见 GB/T 19633.2-2015 5.2 和本文件 5.8。

a) 使用现有设备，确定是否使用新工具或当前工具，并进行 IQ 评估；

b) 若使用新设备，运行 IQ。

5.5.3 打样或试运行

建议为最初性能测试生产样品，降低在包装过程确认过程中的失效风险。

无菌屏障系统性能测试样品需使用相关工艺参数生产。

5.6 无菌屏障系统设计可行性评估

5.6.1 一般注意事项

5.6.1.1 是对无菌屏障系统（可能只是样品）进行测试的工程评估。根据本项测试结果确定是否采用该设计。

5.6.1.2 本项测试通常评估：

- a) 无菌屏障系统是否已装入医疗器械并保护其免受物理损坏；
- b) 无菌屏障系统及内容物之间的相互作用。

5.6.1.3 此步骤通常不是全面验证，最终包装系统验证方案的相关指南见附录 I。

5.6.2 无菌屏障系统试验方法

5.6.2.1 制定测试计划，使用经验证的试验方法，并形成文件。（GB/T 19633.1-2015，6.3.2）。更多关于试验方法的信息见附录 A。

5.6.2.2 测试计划需有合格/不合格的可接受准则。

5.6.2.3 在 5.6.3 所述最坏情况下进行无菌屏障系统测试（GB/T 19633.1-2015，6.3.4）。

5.6.2.4 样品需接受动态测试以模拟预期流通环境（GB/T 19633.1-2015，6.3.5）。

5.6.3 最坏情况可行性条件

注：关于解决最坏情况的指南见附录 H。

在与包装系统相关的众多因素中，确定最差条件或者最差过程，以更好地确认其可行性。这些因素包括但不限于：

- a) 无菌屏障系统生产（密封参数等）；
- b) 灭菌过程（参数、循环次数等）：初步可行性测试时，可能无需对样品进行灭菌；
- c) 运输配置：需要了解医疗器械运送至客户的方式；
- d) 配送环境：需要了解医疗器械运送至客户的方式；
- e) 可行性评估时通常无需有效期试验；但可开展加速老化试验。加速老化试验是在受控环境下升高温度，充分处理起保护作用的包装系统，模拟时间对包装系统的影响。通常根据 Arrhenius 反应速率函数所述动力学，通过假设包装材料降解以估计实时时间。如需进一步指南见 GB/T 19633.1-2015，附录 B。

5.6.4 包装系统的合格/不合格状态

5.6.4.1 完成测试后，确定包装系统是否满足可行性测试的可接受准则。

5.6.4.2 若包装系统满足测试计划规定的各项可接受准则，则视为包装系统通过了可行性测试。建立了设计可以使用的信心。开始准备包装系统验证，通常在经验证制造过程中进行，如 5.7 所示。

5.6.4.3 若包装系统不满足测试计划规定的各项可接受准则，则需确定并研究失效模式，并给出失效纠正措施，以及重新概念设计并重复可行性评估。有关确定失效模式和相关纠正措施的指南见附录 R。

5.7 无菌屏障系统生产过程确认

无菌屏障系统确认通常需要医疗器械制造商和/或合同包装商及包装供应商的其他职能部门参与。对于预成型无菌屏障系统，医疗器械包装商的过程通常局限于无菌屏障系统填充及密封。若采用成型-装入-密封方法，医疗器械包装商通常需要确认无菌屏障系统的成型以及医疗器械装入及密封。可结合 GB/T 19633.2 及本指南一起使用。

5.7.1 过程确认方案开发

5.7.1.1 确认方案可适用于无菌屏障系统族。需确定并记录待评估无菌屏障系统族的原理，并记录。

5.7.1.2 特定材料组合通常具有历史数据信息。需评估历史数据信息以确定是否适用，并记录原理。

5.7.1.3 需规划并记录 IQ 活动。若已在相关设备上进行 IQ，需评估该项工作，确定是否满足当前确认活动的要求。

5.7.1.4 需规划并记录 OQ 活动。详细说明可接受准则。预期可接受准则通常包括尺寸、密封强度、密封完整性、开启特性和材料完整性。

5.7.1.5 需要规划并记录 PQ 活动。详细说明可接受准则。预期可接受准则通常包括尺寸、密封强度、

密封完整性、开启特性和材料完整性。

5.7.1.6 过程确认方案需相关人员审批。

5.7.2 方案中详述的确认活动执行情况

5.7.2.1 安装鉴定（若不满意先前 IQ 工作）（GB/T 19633.2-2015, 5.2）

IQ 活动可以包括：

- a) 确立安装清单：
 - 设备设计特点；
 - 安装条件；
 - 安全性；
 - 供应商文件、印刷品、图纸和手册；
 - 配件清单。
- b) 验证设备是否在设计参数范围内运行；
- c) 进行软件确认；
- d) 建立环境条件；
- e) 建立设备操作 SOP 并得到批准，培训操作员并保持记录；
- f) 验证关键过程参数是否受到控制和监视，如：
 - 温度；
 - 压力或表压；
 - 时间。
- g) 建立校准程序和时间表；
- h) 建立预防性维护清洁程序和时间表。

5.7.2.2 运行鉴定（GB/T 19633.2-2015, 5.3）

5.7.2.1.1 通过工艺研究建立最坏情况操作窗口。通常是指操作窗口的极端情况（如最低和最高温度、最低和最高压力、最短和最长时间）。需对窗口进行评估，验证是否适合于给定的过程能力。需记录得到的结论。

5.7.2.1.2 在性能测试方案中需包含在最差条件下得到的样品，确保整个过程窗口得到确认（见 GB/T 19633.1-2015, 6.3.4 和附录 H）。在 OQ 过程中生产的样品，其生产条件在 PQ 得到确认，则可用于性能鉴定。

注：最坏情况的更多指南见附录 H。

5.7.2.1.3 验证风险管理过程中识别的所有控制措施都已到位并有效执行。

5.7.2.1.4 验证最坏情况条件下生产的无菌屏障系统能够满足方案中的可接受准则。

5.7.2.3 性能鉴定（GB/T 19633.2-2015, 5.4）

通常需评估三个成功的批次。三个批次生产运行在正常操作条件下完成，并且可被其他生产过程间隔。三次 PQ 生产运行都需要成功，期间不得有失败运行。需考虑足够的运行时间，以及转换、中断和多班次的影响。验证生产的无菌屏障系统是否符合方案中的可接受准则。

5.7.3 确认结果评估

评估确认结果（GB/T 19633.2-2015, 5.4.7）。评估 5.7.2 的相关活动，验证是否符合 5.7.1.4 和 5.7.1.5 所述的可接受准则。需记录与方案的任何偏差，并通过审查和评估确定是否满足验证方案。

5.7.4 过程确认批准

过程确认需要由相关人员审批（GB/T 19633.2-2015, 5.5）。

5.7.5 持续过程控制和监视的记录

建立持续过程控制和监视的记录（GB/T 19633.2-2015，5.6）。通常包括：

- a) 监视和记录关键过程参数；
- b) 按照质量体系要求对无菌屏障系统进行过程测试。

注：选择的监视设施必须适用于过程监视。根据数据和过程知识选择适用于质量体系所述过程的监视设施。

5.8 包装系统设计确认

5.8.1 概述

包装系统设计确认（GB/T 19633.1-2015，6.3, 6.4）包括：

- a) 建立确认方案，即包装系统测试计划；
- b) 执行方案中的调节和测试；
- c) 评估得到的测试结果是否符合方案中的可接受准则；
- d) 过程确认的正式批准。

5.8.2 确认方案

确认方案包括以下详细信息：

- a) 建立方案目标，包括物理性能测试，以确定在灭菌、包装系统模拟运输试验及稳定性试验等生命周期事件后无菌屏障系统是否保持完整性。稳定性试验也可以在设计活动可行性期间单独进行；

注：折转路径闭合可能需要微生物试验。

- b) 为无菌屏障系统和多种保护性包装建立包装系统细节和规范。确保规范在最终测试方案前受控；

若多个医疗器械或医疗器械族使用相同包装系统，需建立医疗器械代表性原理，表明其它医疗器械没有待确认的医疗器械更具有挑战。

- c) 建立使用的抽样方案：样本量必须足够大，以具有统计学意义的分析，提供高度可靠性，并根据公司风险策略、经济和法规要求。如需进一步指南见 I.4；

包装系统的准备如下：

- 待测试包装系统使用的无菌屏障系统生产需在已确认或将确认过程中生产。试验样品应是生产或等同于已确认过程的生产；
- 无菌屏障系统或包装系统应装有预期的医疗器械/包装配置和使用经确认的灭菌过程进行灭菌。若有规定，可以经历多次灭菌过程以模拟最差条件；
- 待测试包装系统需包括装有医疗器械或医疗器械替代品的无菌屏障系统、标签、使用说明书（IFU）和其他包装层。

- d) 明确加速老化试验，加速老化见 I.8 和 A.12，稳定性试验见附录 M；
- e) 明确搬运、运输和贮存试验；见 I.7 和 A.12；
- f) 为待测试包装系统选择适当的试验方法，试验方法选择指南见附录 A；
- g) 根据风险策略和试验结果建立可接受准则，如无菌屏障系统/包装系统完整性和/或医疗器械功能的保持；
- h) 文件资料应由相关人员审批。

更多指南见附录 I，并生成包装系统确认方案。

5.8.3 执行测试

根据方案进行测试。记录与方案的任何偏差，并说明原因。

5.8.4 记录确认结果

测试结果与方案所述的可接受准则进行对比，并记录方案合格/不合格评估。根据质量体系要求保存确认报告和收集的数据。最终报告获得批准。

5.9 再确认

- 5.9.1 如果医疗器械、包装系统、过程或设备更改可能影响最初确认时，需要进行再确认。如无菌屏障系统中医疗器械的物理特性、过程地点、配方方法或设备类型、组件制造商和分析技术变化（GB/T 19633.2-2015，5.7）。
- 5.9.2 质量体系程序或原始确认方案中规定再确认问题。
- 5.9.3 再确认通常与设计控制和相关变更控制程序有关，选择重新验证的程度取决于变更性质以及对过程或医疗设备的影响。设计控制参考见附录 N。
- 5.9.4 定期审查过程、医疗器械、包装系统，以确保不需要再确认的多次微小更改不影响包装系统（GB/T 19633.2-2015，5.7.4）。

附录 A

(资料性)

包装材料和无菌屏障系统的选择、评估和测试——行业和医疗机构指南

A.1 概述

需谨慎选择与可灭菌的医疗器械相适应的包装材料（GB/T 19633.1-2015，5.1，第6条）。需要考虑的无菌屏障系统方面包括灭菌的适应性、运输和处理的相关稳健性、屏障特性，以及与最终使用医疗器械相关的各种注意事项。最好在医疗器械设计过程的早期就进行包装系统材料的选择，若直到设计过程快结束前才进行，可能延误医疗器械上市，影响有效期或其他最终用途。医疗包装制造商在这个过程中扮演了重要角色。

试验方法是评估无菌屏障系统和/或包装系统和包装材料的适用性及监控其生产过程的有效手段。最好使用有精度和偏差说明的试验方法，见 GB/T 19633.1-2015 附录 B。选择哪种试验方法取决于医疗器械在其整个生命周期中的要求，所检测的性能参数需与医疗器械无菌屏障系统和/或包装系统属性密切相关。并非所有试验方法始终都适用。此外，有些试验方法适合研发，有些试验方法更适合监控。附录 A 并不作为可选试验方法的概要，而是要作为对较常见方法及其背后原理的简要概述。相关指南见 YY/T 0698 系列或 ASTM F2097。

A.2 与灭菌过程的适应性

A.2.1 包装材料经受灭菌过程并保持其结构完整性的能力是无菌屏障系统和/或包装系统的重要要求（GB/T 19633.1-2015，5.3，6.1.3），需及早确定灭菌方法。

A.2.2 气体灭菌，如环氧乙烷、湿热或其他灭菌过程，需要通过无菌屏障系统和/或包装系统排放气体和使灭菌介质渗透进入。它们还需要较高的温度和湿度条件，选择的材料必须与之兼容。灭菌气体的注入和排放所带来的压力变化对无菌屏障系统是项挑战，需要整个无菌屏障系统和/或包装系统保持牢固性，并使无菌屏障系统和/或包装系统的多孔区域保持畅通，在各层包装间留有合适的空间，以适应无菌屏障系统的缩胀。

A.2.3 环氧乙烷引起的材料变化通常可以忽略，其他方法（例如，辐照或气体等离子体）会引起材料性能的明显变化，见 YY/T 1263、YY/T 1264、YY/T 1265、YY/T 1266、YY/T 1267 及 YY/T 0884。

A.2.4 作为材料选择过程的一部分，在最终无菌屏障系统上（包括医疗器械）对预期灭菌方式和次数进行评估是重要的。附录 B 提供了有关灭菌方法的详细综述，以帮助材料选择。

A.3 安全性考虑因素

A.3.1 包装供应商可提供大多数包装材料安全性方面的标准测试和证明材料。例外的是无菌屏障系统材料与医疗器械之间的相互作用，最好由医疗器械制造商确定。

A.3.2 通常由医疗包装制造商保持无菌屏障系统和/或包装系统及其部件的可追溯性，主要用于帮助确定不合格的根本原因。

A.3.3 包装材料需无毒性。生物相容性评估指南见 GB/T 16886.1 和 T/CAMDI 033。

其他安全相关问题是随着时间推移，可提取物可能从包装材料析出，可能污染医疗器械或环境。可根据 ASTM D4754 进行可提取物测试。

A.4 屏障指南

A.4.1 组成无菌屏障系统的灭菌医疗包装材料需提供有效的微生物屏障（GB/T 19633.1-2015，5.2）。不透气包装材料通过证明材料不透气来符合这项要求，详见 GB/T 19633.1-2015 附录 C。在多孔包装材料中，可以使用 GB/T 19633.1-2015 附录 B 所列试验方法评估微生物屏障。

A.4.2 除了微生物防护，无菌屏障系统可能需提供阻隔气体或光线屏障。需注意的是，气体透过性与

多孔性不同，是指气体分子缓慢透过固体材料。需要保持湿度或对湿气敏感的医疗器械，或者受氧气或其他气体影响的医疗器械要求包装材料能够阻隔气体或水汽。水蒸气透过率见 ASTM F372 和 ASTM F1249，可以通过 GB/T 19789 的规定量化氧气透过率。

A. 4.3 可以通过预知相关光照的波长，利用光谱方法量化光渗透作用。医疗包装材料制造商可以提供有关材料屏障特性的信息，但医疗器械制造商的无菌屏障系统和/或包装系统确认将评估特定材料是否符合特定医疗器械的要求。

A. 4.4 污染既可以在空气中传播，也可在水中传播。湿态微生物屏障性能取决于包装材料的防水能力。

A.5 医疗器械的可视性和外观

可以通过几个标准试验方法对比包装材料，估计材料满足医疗器械可视性或外观目标的能力。雾度是指光通过材料时的散射，可以根据 GB 2410 进行测试。光泽度是指基材的反射率或表面光泽，可以根据 ASTM D2457 测试。不透明度是指材料阻止光传输的能力，更多信息见 ASTM D589。

A.6 材料物理特性

A. 6.1 需要考虑的部分物理特性见 A.6.2 至 A.6.11。本文给出了标准试验方法示例，其他试验方法见 GB/T 19633.1-2015，表 B.1。

除了经受灭菌过程外，医疗器械的无菌屏障系统和/或包装系统还需根据需保持医疗器械的无菌性和有效性。医疗器械的形状和质量、保护性包装的类型（如适用）以及运输和贮存系统都对无菌屏障系统和/或包装系统的物理特性形成了挑战。实际使用情况的确定是确定医疗器械适应性的唯一方法，标准物理特性提供了在特定应用中选择潜在材料的依据。只有几个特性（若有）表示了特定医疗器械挑战无菌屏障系统和/或包装系统的方式。包装材料制造商将提供这些特性的数值，可用作筛选工具，通常作为典型值来提供，而不是有严格公差规范值。

A. 6.2 抗穿刺性：需考虑包装材料的抗穿刺性。有锋利边缘或凸起的医疗器械可能穿透包装材料，破坏其完整性。见 GB/T 9639.1、GB/T 8809 和 YY/T 0681.13 相关指南。

A. 6.3 耐磨性：耐磨性是指表面承受反复摩擦、划伤和刮擦的能力。在运输过程中可发生在以下系统之间：

- 医疗器械和无菌屏障系统；
- 无菌屏障系统和无菌屏障系统；
- 无菌屏障系统和保护性包装。

由于目前没有预测这些影响的试验，通常需要对真实医疗器械进行无菌屏障系统和/或包装系统性能试验。

A. 6.4 抗撕裂性：对于无菌屏障系统的开启特征而言，材料承受撕裂和延续撕裂的能力十分重要。如剥离式无菌屏障系统的剥离区域材料需能够承受撕裂，而撕开式无菌屏障系统的材料需容易延续撕裂。抗撕裂性评估试验方法包括 ASTM D1922 和 GB/T 16578.1。

A. 6.5 抗揉搓：抗揉搓是指材料承受反复弯曲或折叠损坏的能力。医疗器械的形状、使用的保护性包装类型以及运输系统将决定该特性的重要性。测试抗揉搓的指南见 YY/T 0681.12。

A. 6.6 厚度：通常材料越厚，耐用性越强。但由于增加厚度也会增加刚度，可能导致脆性材料出现挠曲开裂（降低了抗揉搓性）。确定厚度的试验方法见 GB/T 450 和 ASTM F2251。

A. 6.7 抗张强度：材料拉伸强度是指材料破坏或断裂所需的最大力度（张力），通常被称为极限拉伸强度，表示每单位面积的承受力。虽然拉伸强度保持一致，但增加特定材料的厚度将增加破坏材料所需力度。由于在超出弹性极限或屈服点（使材料永久变形所需力度）时测量拉伸强度，所以其预测耐久性的作用有限。事实上，拉伸强度通常与耐久性成反比。拉伸强度测试指南见 GB/T 12914 和 GB 13022。

A. 6.8 伸长率：伸长率是指材料承受拉伸载荷时的长度差异，表示为原始长度的百分比。通常报告断裂伸长率。因为断裂伸长率超出弹性极限或屈服点（使材料永久变形所需力度），所以预测耐久性的作用有限。测试伸长率的指南见 GB 13022。

A. 6.9 基本重量：材料基本重量是指每单位面积的质量。确定基本重量的试验方法见 ASTM D4321 和 ASTM D3776。

A. 6.10 粘接强度：粘接强度是指分离材料层间层所需力度。测试粘合强度的指南见 ASTM F904。

A. 6.11 湿态强度：若包装在潮湿条件下进行湿热灭菌和环氧乙烷灭菌，则湿态强度十分重要。

A.7 无菌屏障系统完整性

A.7.1 无菌屏障系统完整性是以无菌状态提供医疗器械的基本要素。无菌屏障系统能够使医疗器械在使用时保持无菌状态，并促进医疗器械的无菌取用。无菌失效是一种事件相关现象，即在无菌屏障系统发生物理破坏时发生。贮存和运输过程中的过度或频繁温度及压力变化，或者包装受潮都会导致无菌失效，不易检测，并且会增加污染概率。因此，必须保证无菌屏障系统和/或包装系统为医疗器械提供一定程度的保护，检测包装系统的保护性，包括无菌屏障系统能够维持无菌性能的可靠性。与包装完整性相关的试验方法包括探测因包装密封失效或材料本身失效引起的微生物屏障失效。

A.7.2 外观检查：采用 YY/T 0681.11，包装（无菌屏障系统）密封中的通道缺陷很有可能检测到。虽然由于某些材料限制，无法明确排除无菌屏障系统材料中的针孔和微小撕裂，但外观检查仍然是监测密封完整性的一个重要手段。还可以通过偏振光和黑光进行检测。通常不会单独用于评估最初设计的无菌屏障系统，常作为无菌屏障系统和/或包装系统日常生产过程中的检查方法。

A.7.3 染料渗透：YY/T 0681.4 讨论了染色液通过缺陷通道毛细作用。若在外观检查中未发现密封质量问题，通常采用这项测试确认密封性能。这项测试较难在纤维素材料上进行。

染料测试受材料及操作人员的培训和经验影响，需仔细解读测试结果。需由经评估确认其具备相关能力的操作人员执行。一旦正确解读了这些测试结果，就可为检测通道、针眼等提供了可靠灵敏的方法。

A.7.4 气泡测试：ASTM D3078 和 YY/T 0681.5 是将包装（无菌屏障系统）浸没在液体中并施加压差的检测方法。气体冒出可能表明存在泄漏。这项测试最适合于严重泄漏，常用于实际或模拟运输条件下评估医疗器械的包装（无菌屏障系统）完整性。

A.7.5 其他完整性方法：替代技术包括使用 CO₂ 或氦气作为示踪气体，测量压力或真空衰减，以及检测泄漏和其他异常的超声波方法。

A.7.6 整个包装（无菌屏障系统）微生物挑战测试：将无菌屏障系统置于室内，并暴露于已知浓度的微生物气溶胶中。然后对包装系统外部除污，无菌开启，并对医疗器械进行无菌测试。这是物理完整性测试的替代方法，不是特别可靠，且在技术上难以实施。在没有普遍接受的试验方法时，可以通过这些方法在确认过程中评估曲折路径闭合的无菌屏障系统完整性。GB/T 19633.1-2015，附录 B。

A.8 密封强度和胀破强度

A.8.1 密封强度：包装（无菌屏障系统）密封强度是测量分离两个包装组件所需力度。这种分离力可以是无菌屏障系统和/或包装系统设计的一部分，用于帮助无菌取用，也可以表示使永久（或者“焊接”）密封破裂所需力度。在任何一种情况下，包装（无菌屏障系统）密封强度都是包装生产过程的关键指标。

预成型无菌屏障系统的可剥离密封强度受供应商的材料和生产过程影响。预期密封强度范围值最好由制造商规定。无菌屏障系统材料供应商也应参与密封强度范围值的确定。

A.8.2 许多情况下，通过测量密封强度以表明密封过程是否受控，从而确认包装（无菌屏障系统）是合理的。在实验室各种设计条件下（即密封强度和质量的极端条件）测试待评估材料组合的密封性，需测试这些密封的拉伸剥离强度，并检查结果是否满足无菌屏障系统和/或包装系统所需的密封强度。此过程通常作为材料组合的筛选工具，并可用于评估灭菌前后的密封强度。此后，可以通过密封强度监控生产，只要证明密封强度数据是适当的过程监控器，就可以保证生产过程受控。

A.8.3 YY/T 0681.2 阐述了密封强度的最合适试验方法。拉伸试验机以受控拉伸速率剥离密封部分，在整个过程中测量拉伸距离和拉伸载荷。通常测试包装周边的几个点处的密封强度。YY/T 0681.2 阐述了技术差异的影响。YY/T 0698.5 也提供了密封强度特性指南。

A.8.4 胀破强度：可通过本方法对整个包装（无菌屏障系统）进行测试，胀破测试需要从内部对包装加压，并注意该压力对包装密封的影响。使用 YY/T 0681.3（无限制）和 YY/T 0681.9（限制）试验方法测量密封退化（蠕变）、包装失效的时间（蠕变到胀破）和最终胀破强度值。胀破强度测试探测的是整个包装（无菌屏障系统），对包装的各个部分施加的力不同，结果比密封强度变化更大。胀破测试常用于过程控制。用于过程控制时，需在确认时同时进行密封测试和胀破测试。

A.9 材料加工指南

A.9.1 可以通过尺寸测量确定无菌屏障系统和/或包装系统的规格和过程特性。与医疗器械配合和功能相关的典型尺寸因素是总长度和宽度、内部长度和宽度以及密封宽度。需根据具体应用和过程性能要求

确定其他尺寸。线性测量指南见 ASTM F2203。

A. 9.2 在金属表面、其他基材上移动或自身移动时，摩擦会影响包装材料的加工。如在堆叠和自动装入操作中，高强度摩擦会导致错误给料。对材料的静摩擦系数和动摩擦系数进行分类有助于提高无菌屏障系统和/或包装系统处理的可靠性。进一步指南见 GB 10006。

A. 9.3 无菌屏障系统的形成和无菌保持由密封性决定。包装材料可以在各种条件下密封。密封性能因素包括：密封窗的尺寸、密封强度、密封痕迹（若可剥离），以及温度敏感材料的可加工性。通常做法是在实验室设备上评估密封性，由于热电偶的位置、密封装置和其他因素变化，每台设备的密封条件可能不同。参见 ASTM F2029。

A. 9.4 基材的涂层重量会影响其密封性、密封强度和转移。根据不同的涂层和基材，涂层重量会影响剥离时的粘聚或粘合失效模式，从而影响密封强度和涂层转移的一致性。为了得到一致的密封和剥离结果，涂层重量需在约定范围内。参见 YY/T 0681.8。

A. 10 印刷指南

A. 10.1 新的包装材料可能需要对其印刷适性进行评估。材料的印刷适性与其可湿性或表面张力有关。表面张力的测量可以利用接触角仪器或达因笔，从而得知材料表面张力等级或者材料的可印刷面。一些被处理的材料表面经过一段时间后会发生衰弱，从而影响其印刷适性。

A. 10.2 劣质油墨或者油墨在材料表面的附着力会影响印刷外观和清晰度，也会影响包装材料的涂层功能。由于每个应用对于附着力的要求不同，因此必须由包装材料的生产商或者使用者来制定可接受标准。参见 YY/T 0681.7。

- a) 印刷本身就是为了传递信息，因此不得有漏印、污点、污迹或过底，导致印刷内容不正确或难以辨认（GB/T 19633.1-2015, 5.4）。在热封区的印刷可能影响材料的热封性，同样热封过程也可能影响油墨和/或印刷清晰度。其他考虑因素可能包括与所选灭菌过程的兼容性，因温度和/或耐化学性可能影响印刷；
- b) 在运转过程中，已印刷的包装材料因刮花，消除或者印刷字体难以辨认等磨损会改变无菌屏障系统和/包装系统的图文外观。在实验室条件下，通过对比表面印刷材料的耐磨性与设定标准，可以粗略估计运输和装卸过程中的影响。如需进一步指南见 ASTM D5264；
- c) 无菌屏障系统和/或包装系统材料的印刷表面可能会在其生命周期中接触化学品。化学品会降解、软化、污染和消除印刷图文，影响其外观和易读性。需要评估材料对已知或预期化学品的相对耐受性。如需进一步指南见 YY/T 0681.6。

A. 11 清洁度和微粒

A. 11.1 松散微粒是指无菌屏障系统和/或包装系统材料表面可刷洗或擦除的异物。需尽量减少松散微粒。微粒固有水平取决于选择的包装材料。通常使用 GB/T 1541 标准尘埃图估计微粒的大小。

A. 11.2 需尽量减少嵌入层之间或者薄膜、无纺布或纸张内的异物。凝胶，是高于平均分子量的、小且硬的、玻璃状的小微粒，不是异物，是许多聚合物基材的固有成分。碳颗粒是加工过程产生过多热量形成的，是母材的一部分。凝胶和碳颗粒需与嵌入的微粒异物分开考虑。IEST-STD-CC1246 为特定产品清洁度和污染控制程序要求提供了基础和统一方法。

A. 12 加速老化和环境挑战

A. 12.1 ASTM F17 已加入以下定义：

- a) 加速老化——加速老化是一种模拟时间对包装影响的技术，通过在代表实际贮存条件的受控环境中使产品/包装系统经受高温。等效时间通常通过假设包装材料退化符合 Arrhenius 反应速率函数所述动力学来估计，更多讨论见 YY/T 0681.1；
- b) 环境挑战——环境挑战是指包装经受极端温度和/或湿度和/或其他环境条件的过程，目的是确定包装对环境压力的敏感性。与加速老化相反，环境挑战通常包括温度和湿度相等或超过包装生命周期内可能遇到的温度和湿度条件或变化，或者两者皆有。更多指南见 YY/T 0681.16。

实时老化温度选择和加速老化时长计算实例，见 YY/T 0681.1。

A. 12.2 在加速老化中，选择的温度和湿度水平，以确保材料不会达到物理转变点。环境挑战的目的是

评估在包装生命周期中，无菌屏障系统和/或包装系统在极端条件下的表现，或者对材料施压，使其接近或通过失效点。

不同材料对温度和湿度的敏感性不同，对于特定材料作为无菌屏障系统和/或包装系统部件的适用性结论可能无效。如纸张对相对湿度特别敏感。过度干燥会对强度性能产生负面影响，过高湿度会导致霉菌生长。有些层压板可能在极端条件下失效，尽管实时或控制老化很少或从未出现这样的结果。

A. 12.3 医疗器械行业是一个动态环境，通常无法要求在上市销售医疗器械前进行实时老化测试。在引入新医疗器械前，通过加速老化测试无菌屏障系统或包装系统的有效期，但需要通过实时老化确认加速老化测试的结果。一般通过一系列测试评估包装完整性、开启特性（如适用）以及包装材料的基本特性。为了了解老化前灭菌过程对无菌屏障系统材料和密封的影响，必须收集灭菌前和灭菌后属性值。老化研究可以在空的无菌屏障系统上进行（见 GB/T 19633.1-2015，6.3），只要其暴露于预期的最大灭菌周期。若老化样品没有内容物，则需记录支持所用样品配置的基本原理。其他方法包括在 0 时间点进行运输研究，以加速老化模拟的时间影响，然后进行材料性能测试。

Arrhenius 方程一般用于确定高温对均相反应速率的影响。简单来说，使用 $Q_{10} = 2$ 计算，假设每升温 10 °C，老化过程将加倍。如在 55 °C 条件下老化 45 天相当于在 25 °C 条件下老化一年。（更多讨论见 AAMI TIR17 和 YY/T 0681.1）

需谨慎选择温度，防止材料因实际不会发生或者超出其推荐使用范围的条件而损坏。加速老化过程中的湿度影响指南见 YY/T 0681.1。

需谨慎选择加速老化测试的温度，防止引起任何材料转变或无菌屏障系统和/或包装系统变形，或者发生非线性变化，如结晶、产生自由基和过氧化物降解。

考虑湿度在加速老化中的作用时，必须认识到相对湿度是指在该温度条件下，空气中相对于容量的悬浮水量。因此，在加速老化研究期间保持与环境水平相同的相对湿度百分比有着固有危险，必然会导致更高的水分暴露（高于实时老化期间的水分暴露）。与此相关的详细讨论，见参考文献。[99]

A. 12.4 无菌屏障系统测试的另一方面涉及在各种不同温度和湿度条件下的环境挑战或调节材料，用于模拟运输至不同气候的各种暴露条件。可以通过热/冷循环模拟包装医疗器械可能遭受的季节性极端情况，但需注意变化率。

需根据对产品分布和使用条件的了解仔细选择温度和湿度水平。除了线性问题外，上述温度和湿度讨论也与环境挑战有关。常用配送系统的方法见 YY/T 0681.16。

A. 12.5 医疗器械制造商最终确定包装材料和/或系统的适用性，确保灭菌医疗器械的有效性。本章节可以作为无菌屏障系统和/或包装系统或包装材料测试条件的选择指南，对无菌屏障系统和/或包装系统性能随时间的推移的变化做出判断，并将有效期测试与温度和湿度的环境影响挑战分开。

附录 B

(资料性)

灭菌注意事项——行业和医疗机构指南

B.1 概述

B.1.1 在医疗器械和无菌屏障系统和/或包装系统设计与验证期间，需要充分考虑最终无菌医疗器械的灭菌过程，确定适应性（GB/T 19633.1-2015，5.3）。灭菌方法通常决定材料选择、无菌屏障系统和/或包装系统的结构、尺寸和医疗器械物流。

需要考虑以下方面：

- a) 材料选择——透气或不透气材料；
- b) 气体灭菌法——一般需要透气无菌屏障系统；
- c) 辐照灭菌法可使用不透气或透气无菌屏障系统。有时可使用无菌屏障系统减少辐照期间出现的异味；
- d) 适应性——承受灭菌过程的能力：
需考虑医疗器械和无菌屏障系统和/或包装系统在选定灭菌方法下，在极端灭菌过程条件下或多次灭菌过程暴露后的性能变化。如特定材料的物理特性（功能或外观）可能在接受辐照后发生改变，电子束和伽马灭菌方法之间的差异或者不同剂量也可能对材料性能产生不同程度的影响。
- e) 密度/方向：
考虑在同一容器或相邻容器中的医疗器械之间的遮蔽作用（伽马和电子束）；
- f) 特殊装载/输送限制：
考虑灭菌过程的局限性，即伽马灭菌的装载量、电子束灭菌的输送间隔、EO 灭菌的托盘尺寸等。
- g) 托盘配置：
考虑托盘配置方式宜满足灭菌时最少的重新配置需求（若合同灭菌），最佳的空间利用率和运输效率。

B.1.2 需考虑的常用工业灭菌方法的因素指南见下文。随着灭菌加工技术不断发展，需密切研究新技术以确定适应灭菌过程的关键材料属性和设计特性。

B.2 环氧乙烷灭菌

B.2.1 过程概要：湿热条件下碱性气体灭菌方式。

B.2.2 医疗器械/无菌屏障系统注意事项：

- a) 医疗器械、无菌屏障系统和油墨宜能够承受相对较高湿度和温度（通常温度 $\leq 60\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，高湿）、多次深度真空、氮气和 EO。不同灭菌周期设计的温度和湿度范围不同；
- b) 医疗器械宜允许气体通过某些区域渗入，并使气体持续接触医疗器械各部位；
- c) 无菌屏障系统宜有允许气体进出的透气区域。气体通过可渗透部分的速度宜能够在真空和/或充气过程中保证无菌屏障系统的完整性。宜确保无菌屏障系统和/或包装系统中的每个无菌屏障系统的摆放不会妨碍其渗透性。避免透气材料与不透气材料紧密接触，以免阻碍气体渗透。

B.2.3 过程注意事项：

- a) 时间：灭菌过程可能需要几天时间进行预处理、灭菌和解析。生物指示剂放行需要等待时间，除非使用参数放行；
- b) 效能还取决于构建满载产品的生产时间；满载通常是几个到多个托盘；
- c) 装载量：取决于腔室尺寸和灭菌确认过程中的考虑因素；

- d) 可以在一定程度上根据医疗器械和微生物要求制定灭菌周期;
- e) 在灭菌过程周期设置中排出 EO 余量, 达到安全限度, 并且需要测试医疗器械环氧乙烷灭菌残留 (见 GB/T 16886.7)。

B. 2.4 关于 EO 灭菌的更多信息, 请参见:

- GB 18279.1;
- GB/T 16886.7;
- GB/T 18279.2;
- YY/T 1302.1;
- YY/T 1302.2;
- AAMI TIR19;
- AAMI TIR20;
- YY/T 1268。

B. 3 伽马辐照灭菌

B. 3.1 过程概要: 通过放射源释放高能伽马光量子的方式, 对包装医疗器械进行电离辐照, 破坏微生物的分子结构, 阻碍繁殖, 例如钴 60。

B. 3.2 医疗器械/无菌屏障系统和/或包装系统的注意事项:

- a) 医疗器械无菌屏障系统和/或包装系统和油墨需要使用能够承受电离辐照的材料。交联作用和断链作用会导致外观和功能性物理特性变化, 或者使某些材料发生变性。可以更换为辐照耐受材料;
- b) 辐照灭菌方法可能使温度升高, 宜加以考虑;
- c) 包装物密度是一个重要因素, 宜在灭菌过程中保持一致来维持剂量测定放行的安全;
- d) 若医疗器械存在无法通过气体灭菌的区域或者需要不透气无菌屏障系统和/或包装系统, 则宜考虑这种灭菌方法;
- e) 可优化包装物尺寸, 与辐照器机架的尺寸相适应。

B. 3.3 过程注意事项:

- a) 时间: 灭菌时间相对较短, 但是类似密度的医疗器械同时灭菌, 可能会延长灭菌时间。整个过程使用剂量测定放行, 无需在灭菌后等待;
- b) 装载量宜基于辐照容器中使用的托盘尺寸以及剂量分布研究。

B. 3.4 关于辐照灭菌的更多信息, 见:

- GB 18280.1;
- GB 18280.2;
- GB/T 18280.3;
- YY/T 0884;
- YY/T 1613;
- GB/T 31995;
- YY/T 1608。

B. 4 电子束灭菌 (电子束)

B. 4.1 过程概要: 使用加速器系统通过集中电子束照射装有医疗器械成品的无菌屏障系统和/或包装系统, 对医疗器械进行灭菌。

B. 4.2 医疗器械/无菌屏障系统和/或包装系统的注意事项:

- a) 选择能够承受电子束辐照的医疗器械、无菌屏障系统和油墨等的材料。与伽马辐照相比, 电子束辐照对材料的影响相对较小;
- b) 包装物密度是一个重要因素, 宜在灭菌过程中保持一致来维持剂量测定放行的安全;
- c) 若医疗器械存在无法通过气体灭菌的区域, 电子束灭菌是一个很好的选择。

B. 4.3 过程注意事项:

- a) 时间：无菌屏障系统通过传送带运输，有时候需要通过两次。由于这个过程使用剂量测定放行，所以无需在灭菌后等待；
 - b) 宜控制医疗器械/无菌屏障系统和/或包装系统的朝向，使医疗器械各部位都能够接触到电子束，即尽量避免“遮蔽”等问题；
 - c) 装载量：受到密度要求和设备/传送带特性限制；
 - d) 若电子束灭菌整合至生产线中，是一种有效的灭菌方法。
- B.4.4 关于电子束灭菌的更多信息，见：
- a) GB/T 16841；
 - b) 伽马辐照标准（见 B.3.4）。

B.5 X射线灭菌

B.5.1 过程概要：包装后的医疗器械暴露于电离粒子加速产生的制动辐射 X 射线。此过程可以改变化学和分子键，破坏繁殖。

B.5.2 医疗器械/无菌屏障系统和/或包装系统的注意事项：

- a) 医疗器械或无菌屏障系统和/或包装系统需使用能够承受电离辐照的材料。X 射线灭菌可以在低剂量条件下短时间暴露，交联作用仍会导致外观（泛黄）和功能性物理特性变化；
- b) X 射线可以穿透包装材料，进入医疗器械结构，无菌屏障系统和/或包装系统可没有透气材料。
- c) 灭菌循环过程不包括真空阶段，对无菌屏障系统封口的压力有限；
- d) 托盘或手提装载密度是一个重要因素，宜在灭菌过程中保持一致来维持剂量测定放行的安全；
- e) 优化无菌屏障系统和/或包装设计，匹配同灭菌器托盘或手提材料装卸系统，减少灭菌周期内的无效区域。

B.5.3 过程注意事项：

- a) 效能还取决于医疗器械的无菌屏障系统和/或包装系统、运输包装或和托盘摆放；
- b) 装载量：基于设备限制，及来自于生产计划和灭菌确认过程输入的要求。

B.6 湿热（蒸汽）灭菌

B.6.1 过程概要：包装后医疗器械经受饱和蒸汽和高温灭菌。蒸汽（灭菌剂）需要通过无菌屏障系统和/或包装系统与医疗器械接触。

B.6.2 医疗器械/无菌屏障系统和/或包装系统的注意事项：

- a) 医疗器械、无菌屏障系统和/或包装系统和油墨不宜对水蒸气、冷凝水和高温敏感；
- b) 无菌屏障系统和/或包装系统宜有允许蒸汽进出的透气区域。蒸汽通过可渗透部分的速度宜能够在真空和/或充气过程中保证无菌屏障系统的完整性。宜确保无菌屏障系统和/或包装系统中的每个无菌屏障系统的摆放不会妨碍其渗透性。避免透气材料与不透气材料紧密接触，以免阻碍蒸汽渗透；
- c) 医疗器械需要有通道，使蒸汽渗透，并持续接触医疗器械的所有区域。

B.6.3 过程注意事项：

- a) 时间：湿热（蒸汽）灭菌通常不到 2 小时，无需通风。产品需要等待生物指示剂的结果，除非使用参数放行；
- b) 装载量：受到灭菌设备特性和医疗器械灭菌过程确认限制。

B.6.4 关于蒸汽灭菌的更多信息，见：

- GB 18278.1；
- ISO/TS 17665-2。

B.7 湿热不透气包装灭菌

B.7.1 过程概要：蒸汽或加压热水是加热包装后医疗器械的介质。

B. 7.2 医疗器械/无菌屏障系统和/或包装系统的注意事项：

- a) 医疗器械、无菌屏障系统和/或包装系统和油墨宜对饱和蒸汽湿度和高温不敏感；
- b) 无菌屏障系统内部需要有水分，才能产生灭菌所需的蒸汽和压力；
- c) 医疗器械需要有通道，使蒸汽和/或加压水渗透并持续接触医疗器械的所有区域。

B. 7.3 过程注意事项：

- a) 时间：湿热不透气包装灭菌需要几个小时，无需通风。产品需要等待生物指示剂的结果，除非使用参数放行；
- b) 装载量：受到灭菌设备特性和医疗器械灭菌过程确认限制；
- c) 可剥离无菌屏障系统灭菌时，通常灭菌过程需要超压控制。

B. 7.4 关于蒸汽灭菌的更多信息，见 GB 18278.1。

B. 8 干热灭菌

B. 8.1 过程概要：包装后的医疗器械需要长时接触高温环境。

B. 8.2 医疗器械/无菌屏障系统和/或包装系统的注意事项：

医疗器械、无菌屏障系统和/或包装系统和油墨需能承受高温。通常在几个小时内经受 160°C或以上高温，或者在较低温度条件下延长循环时间。

B. 8.3 过程注意事项：

- a) 时间：干热灭菌需要几个小时，无需通风。产品需要等待生物指示剂的结果，除非使用参数放行；
- b) 装载量：受到灭菌设备特性和医疗器械灭菌过程确认限制。

B. 8.4 关于干热灭菌的更多信息，见 YY/T 1276。

B. 9 过氧化氢灭菌

B. 9.1 常用的两种过氧化氢灭菌包括：

- a) 等离子体，也被称为低温过氧化氢气体等离子体（LTHPGP）灭菌；
- b) 过氧化氢，是与气体等离子体灭菌相似的汽化灭菌过程，但不完全相同。两个灭菌过程都使用汽化过氧化氢，但气体等离子体灭菌还有一个等离子生成步骤。

B. 9.2 过程概要：将包装后的医疗器械放在低温舱中，进行汽化过氧化氢气体灭菌或等离子体灭菌。

B. 9.3 医疗器械和无菌屏障系统和/或包装系统的注意事项：

- a) 在已确认循环中，医疗器械、无菌屏障系统和/或包装系统和油墨需能承受 55°C温度和 80%相对湿度；
- b) 使用等离子体灭菌时，医疗器械、无菌屏障系统和/或包装系统和油墨宜与等离子体和等离子体产生过程相适应；
- c) 医疗器械、无菌屏障系统和/或包装系统和油墨需对深度真空或过氧化氢不敏感；
- d) 医疗器械需要能承受灭菌设备允许的压力变化速率；
- e) 医疗器械需要有气体进出部分，使气体接触医疗器械的所有区域；
- f) 无菌屏障系统和/或包装系统需有允许气体进出的透气区域。气体通过可渗透部分的速度宜能够在真空和/或充气过程中保证无菌屏障系统的完整性；
- g) 纤维索材料不得用于过氧化氢灭菌。

B. 9.4 过程注意事项：

- a) 时间：过氧化氢灭菌大约 1 个小时。通常无需通风。某些装载可能需要通风或额外真空/压力清洗，防止气体进入工作场所。产品需要等待生物指示剂的结果，除非使用参数放行；
- b) 装载量：受到灭菌设备特性和医疗器械灭菌过程确认限制；
- c) 应通过污染控制装置来处理过氧化氢废气，以避免进入工作场所或环境大气。

B. 10 臭氧灭菌

B. 10.1 过程概要：臭氧灭菌是低温气体灭菌过程。对包装后的医疗器械进行高湿度和臭氧处理。通过氧化机制实现微生物灭活。

B. 10.2 医疗器械/无菌屏障系统和/或包装系统的注意事项：

- a) 医疗器械和无菌屏障系统和/或包装系统（包括油墨）需能承受高湿度、多次深度真空和臭氧环境。可向医疗器械制造商和灭菌器制造商咨询医疗器械与臭氧的适应性问题；
- b) 无菌屏障系统和/或包装系统需有允许气体进出的透气区域。气体通过可渗透部分的速度宜能够在真空和/或充气过程中保证无菌屏障系统的完整性；
- c) 医疗器械需要有气体进出部分，使气体接触医疗器械的所有区域。

B. 10.3 过程注意事项：

- a) 时间：臭氧灭菌需要几个小时，无需通风。可使用符合法规要求的化学指示剂和自含式生物指示剂监测灭菌过程。产品需要等待生物指示剂的结果，目前无法使用参数放行；
- b) 装载量：受到灭菌设备特性和医疗器械灭菌过程确认限制。宜根据灭菌器制造商使用说明书的建议装载。

B. 10.4 关于臭氧灭菌的更多信息，见 ANSI/AAMI ST58。

B. 11 二氧化氯（ClO₂或CD）灭菌

B. 11.1 过程概要：二氧化氯气体灭菌是低温灭菌过程。类似于EO灭菌。二氧化氯是一种氧化剂，通过氧化机制实现微生物灭活，其杀死孢子的效果与汽化过氧化氢和甲醛相当。

B. 11.2 医疗器械/无菌屏障系统和/或包装系统的注意事项：

- a) 聚烯烃非织造布和各种透明薄膜、铝箔复合材料和硬质塑料与二氧化氯相适应。有些纸张也可以接受。不得使用未漂白的瓦楞纸箱；
- b) 医疗器械和无菌屏障系统和/或包装系统（包括油墨）宜能够承受氧化作用和高湿条件（相对湿度通常为55%-70%）。不同灭菌循环设计的气体浓度（通常为5 mg/L -30 mg/L）和湿度不同；
- c) 医疗器械需要有气体进出部分，使气体接触医疗器械的所有区域；
- d) 无菌屏障系统和/或包装系统需有允许气体进出的透气区域。气体通过可渗透部分的速度宜能够在真空和/或充气过程中保证无菌屏障系统的完整性。

B. 11.3 过程注意事项：

- a) 时间：过程步骤通常包括：
 - 1) 预处理或加湿；
 - 2) CD加载；
 - 3) 暴露；和
 - 4) CD清除和医疗器械通风。

二氧化氯灭菌需要几个小时（取决于相对湿度、医疗器械体积和灭菌舱的尺寸）。预处理时间与典型EO灭菌过程相似，但通风时间较短。若根据生物指示剂放行产品，则灭菌产品需要等待生物指示剂测试结果。整个灭菌过程直接监测CD浓度，因此可以进行参数放行。

- b) 装载量：受到灭菌设备特性和医疗器械灭菌过程确认限制；
- c) 效能还取决于构建满载产品的生产时间；满载通常是几个到多个托盘；
- d) 可以在一定程度上根据医疗器械和微生物要求定制灭菌周期；
- e) 在灭菌过程中，将二氧化氯浓度降低至安全水平。需要测试医疗器械的灭菌残留物和副产物。

附录 C
(资料性)

包裹方法实例——行业和医疗机构指南

C.1 概述

下图介绍了灭菌前的几种医疗器械包裹方法。这些示例并不是唯一的包裹方法，还有其他可接受的方法。包裹时可以依次进行，也可同时进行。不同包裹层可以采用不同的包裹方法。需注意限制胶带和标签覆盖区域，以确保有足够的多孔区域用于有效灭菌和干燥。包裹方法的接受度取决于要包裹的医疗器械，需由使用者决定。

C.2 信封式包裹方法

包裹步骤如图 C.1 至 C.4 所示。

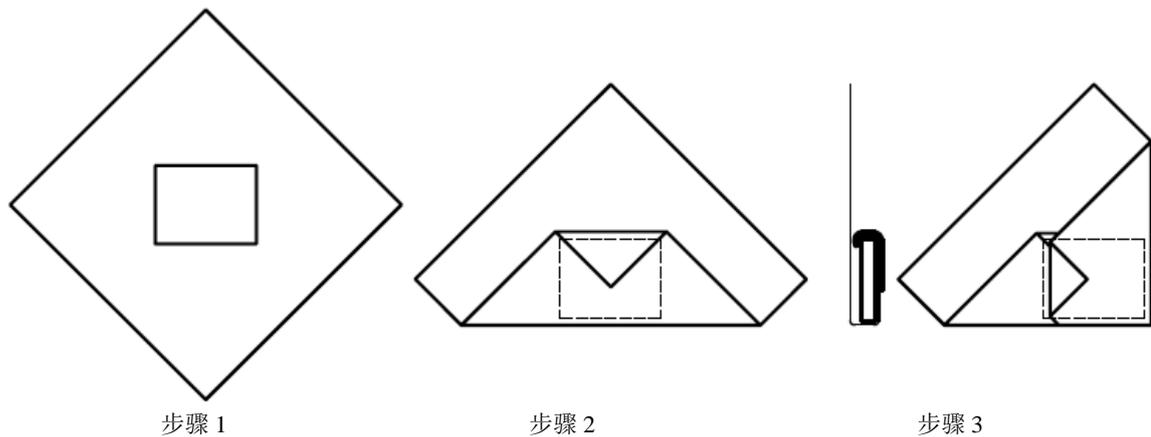


图 C.1 信封式包裹方法步骤 1 至步骤 3

步骤 1:

将医疗器械放在包裹材料中间，边缘与包裹材料的对角线垂直。

步骤 2:

将包裹材料沿器械较宽侧向上折叠，平行于器械边缘向后折叠，以便完全覆盖。从而形成一个折角（襟翼）以便于无菌取用。

步骤 3:

从右向左重复步骤 2 的操作。

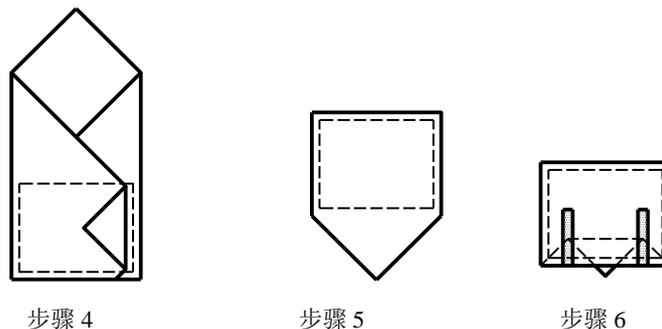


图 C.2 信封式包裹方法步骤 4 至步骤 6

步骤 4:

从左向右重复步骤 3 的操作。

步骤 5:

将包裹材料最后一部分包裹在医疗器械上方。并将最后一个角折入包裹中。

步骤 6:

通过适当的闭合系统封闭包裹材料，闭合系统可以带或不带灭菌指示物。

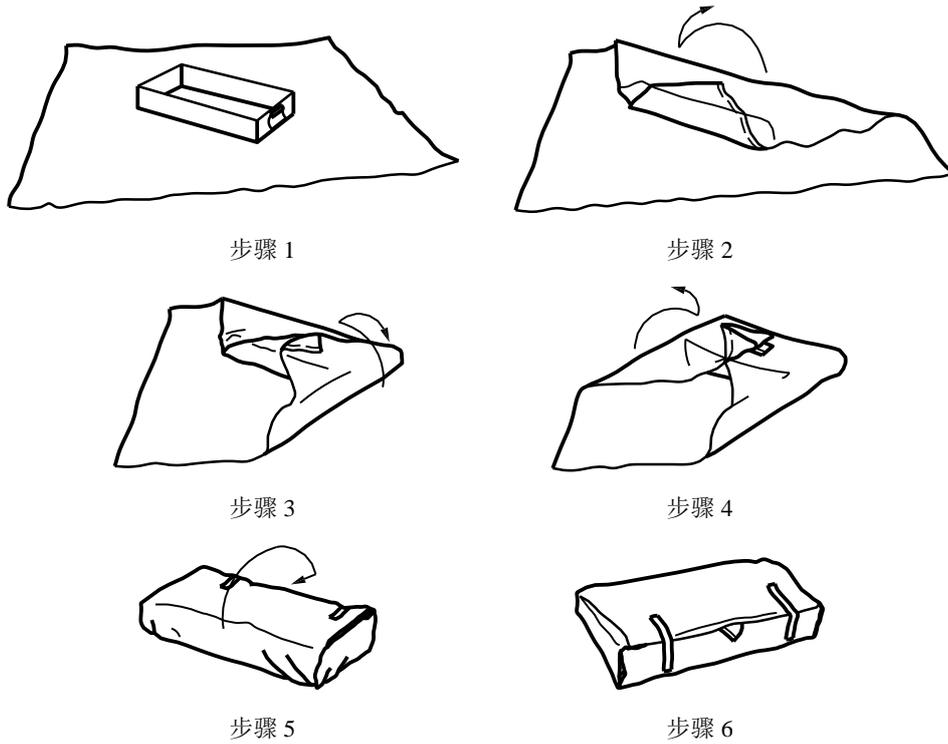
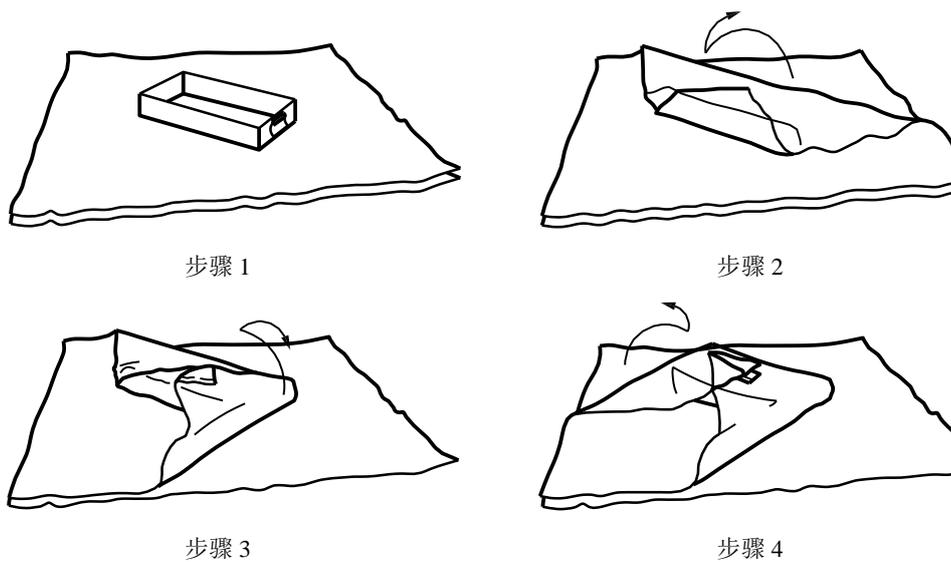


图 C.3 信封式双层同时包裹方法



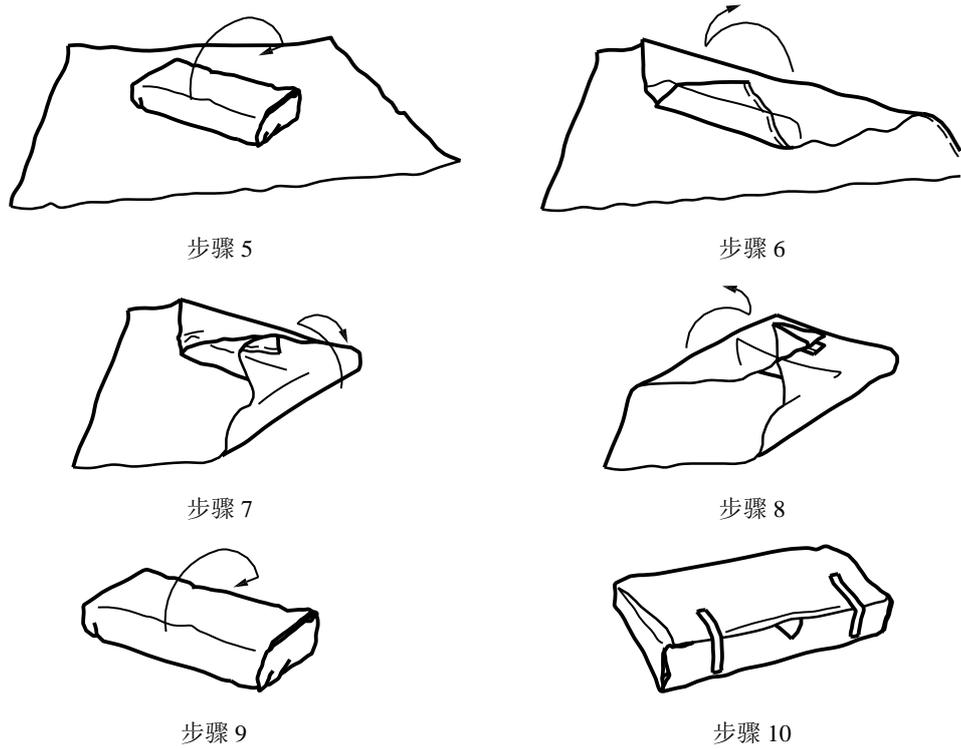


图 C.4 信封式双层依次包裹方法

C.3 平行包装/方形折叠法包裹

平行包装/方形折叠法包裹步骤如图 C.5 至 C.9 所示。

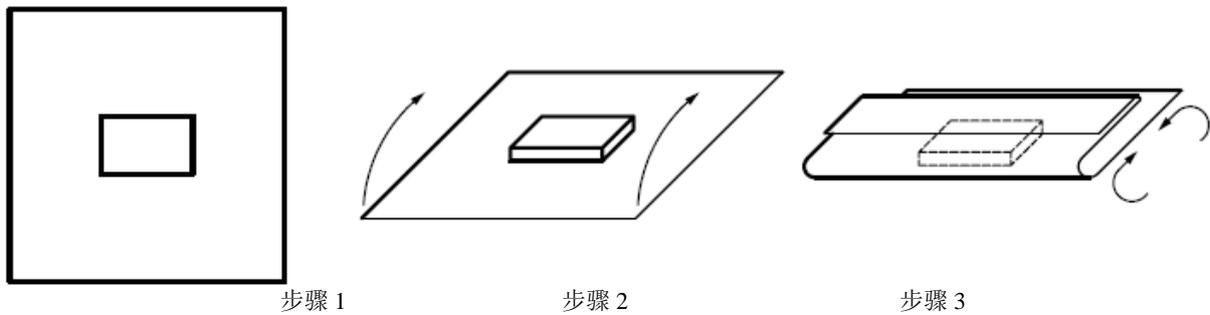


图 C.5 平行包装/方形折叠法包裹 步骤 1 至步骤 3

步骤 1:

将医疗器械放在包裹材料中间。

步骤 2:

将包裹材料前侧向上折叠，包住医疗器械。

步骤 3:

然后向后折回包裹材料，折叠处约在医疗器械边缘位置。

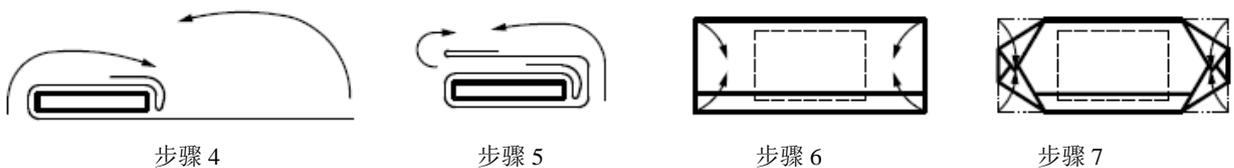


图 C.6 平行包装/方形折叠法包裹 步骤 4 至步骤 7

步骤 4:

向后折叠包裹材料后侧。

步骤 5:

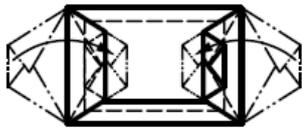
向外折叠包裹材料边缘，使材料达到前侧上边缘。

步骤 6、7、8:

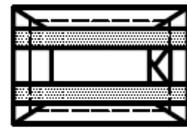
折叠两侧的包裹材料，包住医疗器械。

步骤 9:

通过适当的闭合系统封闭包裹材料，闭合系统可以带或不带灭菌指示物。

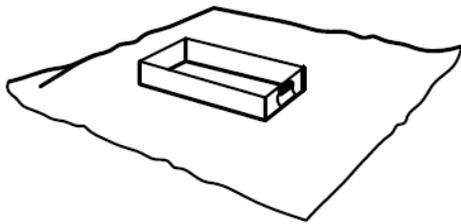


步骤 8

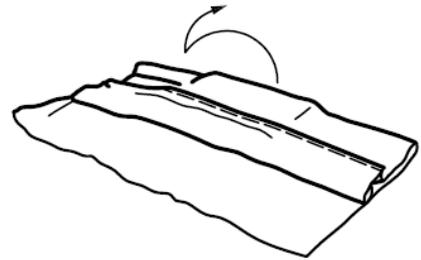


步骤 9

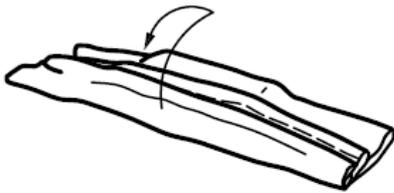
图 C.7 平行包装/方形折叠法包裹 步骤 8 和步骤 9



步骤 1



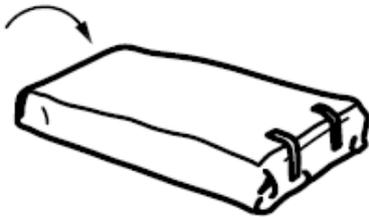
步骤 2



步骤 3



步骤 4



步骤 5

图 C.8 平行包装/方形折叠法包裹双层同时包裹

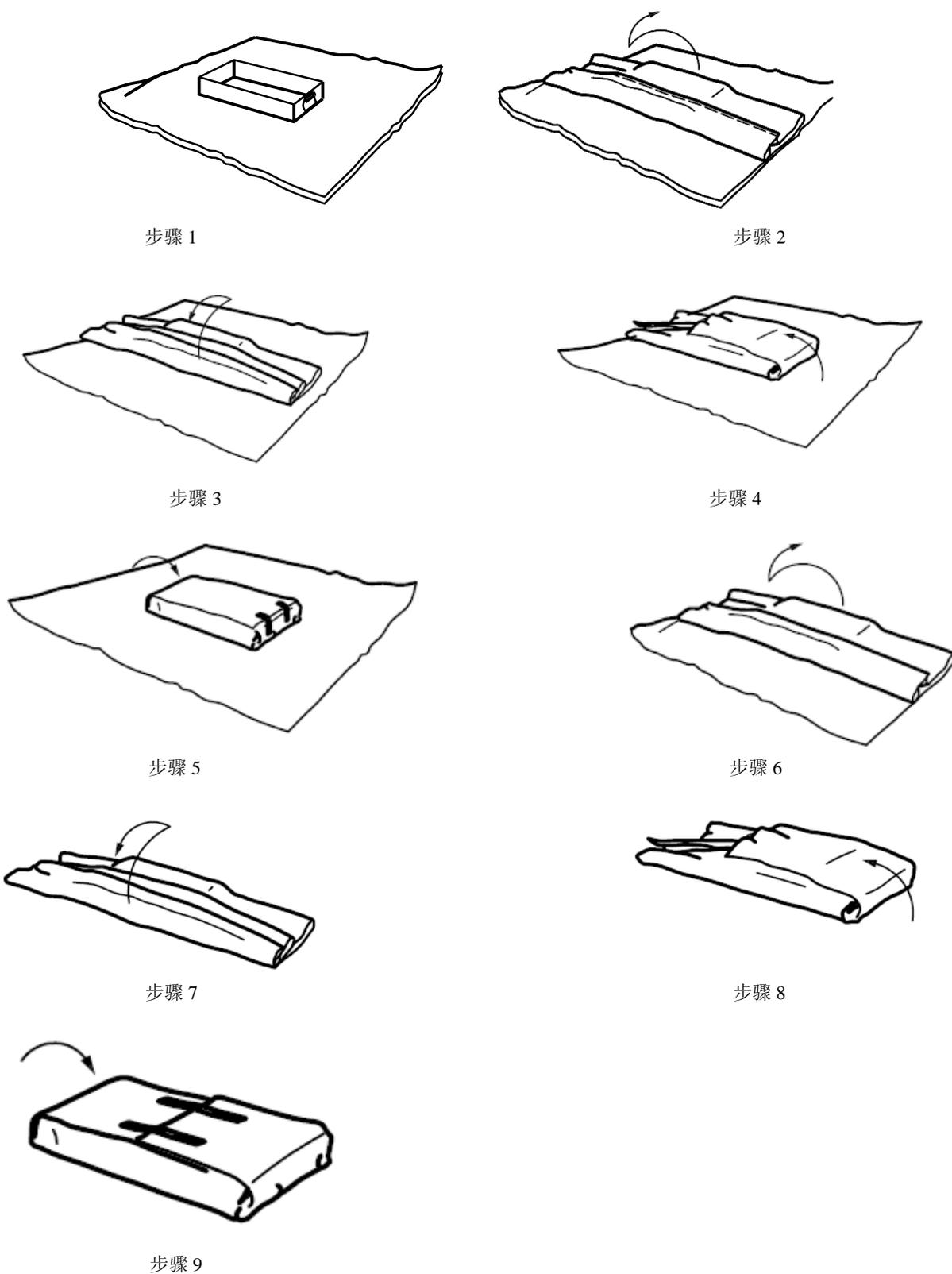
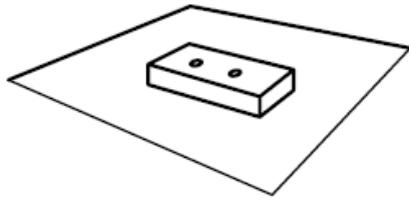


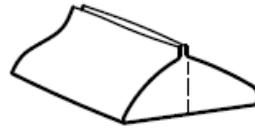
图 C.9 平行包装/方形折叠法包裹双层依次包裹

C.4 巴斯德法或滚压法

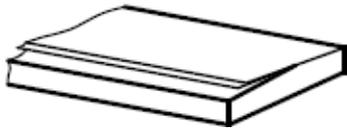
巴斯德法或滚压法包裹步骤如图 C.10 所示。



步骤 1



步骤 2



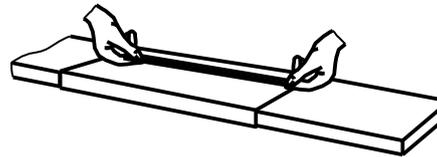
步骤 3



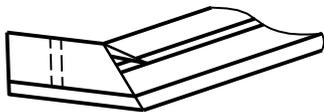
步骤 4



步骤 5



步骤 4、5、6 的手部位置



步骤 6



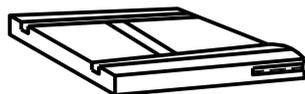
步骤 7



步骤 8



步骤 9



步骤 10

图 C.10 巴斯德法或滚压法

附 录 D
(资料性)
确认计划文件——医疗机构指南

注：附录 D 中的表格使用者可以复印这些表格的副本。

D.1 概述

附录 D 中的清单可用于实施并记录包装过程确认。可与灭菌过程确认和/或再确认相结合，并形成文件。下表可用于规划确认的次数。

表 D.1 可用于确定计划执行的过程确认的次数。

表 D.1 过程确认次数

配置 a	蒸汽 b			LTFS	EO	H ₂ O ₂
	134 °C	121 °C	____ °C			
A						
B						
C						
D						
LTFS——低温蒸汽甲醛灭菌 EO ——环氧乙烷灭菌 H ₂ O ₂ ——过氧化氢灭菌						
a 配置包括材料和闭合系统。 b 若在医疗机构内同时使用预真空和压力蒸汽灭菌，则蒸汽灭菌的三个参数均需进行确认。						

D.2 确认计划清单：预成型无菌屏障系统的热密封过程（PSBS：组合袋、卷袋等）

确认

再确认

a) 职责

机构名称	
地点	
确认参与人	
确认负责人	
文件归档地点	

b) 装配的无菌屏障系统描述

无菌屏障系统内容物	
这是不是最坏情况？若是，请说明原因：	
构成无菌屏障系统内容物的数量	
用于装配的被批准的流程或 SOP	
是否使用内部整理托盘、尖锐医疗器械的锐器保护套等支撑医疗器械并保护无菌屏障系统？	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否

如有内部保护装置，请说明：	
---------------	--

c) 灭菌过程描述

灭菌器制造商和型号			
灭菌器序列号			
是否是合同灭菌器？	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	
灭菌循环 如适用，请附上打印记录	<input type="checkbox"/> 蒸汽（最高温度/最长时间） <input type="checkbox"/> 环氧乙烷（EO） <input type="checkbox"/> 其他	<input type="checkbox"/> 等离子 <input type="checkbox"/> 低温蒸汽甲醛（LTSF）	
是否为最坏情况的灭菌循环？	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	循环参数： _____
已批准 SOP 或使用过的装载程序			
是否经过过程确认？	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	
确认人：			
上一次确认日期：			
下一次确认日期：			

d) 组合袋和卷袋的描述（预成型无菌屏障系统）

预成型无菌屏障系统制造商			
类型/等级			
供应商联系信息： 姓名： 地址： 电话：			
供应商是否也是组合袋和/或卷袋的制造商？	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	
制造商是否提供质量管理体系的书面证明（例如，质量体系证书、备案证明等）？	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	
制造商是否对组合袋和/或卷袋的生产过程进行确认？	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	<input type="checkbox"/> 验证
供应商是否提供文件证明其符合 GB/T 19633.1 的要求？	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	<input type="checkbox"/> 验证
如适用，制造商是否提供书面文件，证明符合产品特定文件的要求（例如，YY/T 0698.5）？	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	<input type="checkbox"/> 验证
密封温度范围（单位：°C）*？	从 _____ 至 _____ 数据来源：_____		
	<input type="checkbox"/> 验证可用		
使用的灭菌过程：			
预成型无菌屏障系统是否与灭菌过程相适应？	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	
预成型无菌屏障系统在医疗机构的处理和贮存是否满足相关标准或要求？	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	<input type="checkbox"/> 不适用

e) 密封设备描述

密封设备制造商			
密封设备类型			
序列号 (SN)			
是否有加温切断公差? (例如, 根据 DIN 58953-7 (±5 °C)) 可输入公差。	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	公差
密封设备供应商			
供应商联系信息: 姓名: 地址: 电话:			
上一次校准日期			
制造商是否提供文件证明设备能够满足 GB/T 19633.2 的要求?	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	<input type="checkbox"/> 验证
是否有制造商提供的使用说明?	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否		
更新时间和档案存放地址			

f) 保护性包装及其处理、配送和贮存描述

保护性包装 ——保护性包装的类型描述 ——冷却后使用 ——明确标记为保护性包装 ——运输托盘	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 否
处理、配送和贮存说明 文件是否已完成。例如, 可见 D.5?	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否
在最终使用前, 无菌器械被移动或搬运的频率? ——无菌屏障系统完整性失效的风险事件的数量		
考虑包装系统 (保护性包装和无菌屏障系统组合) 性能鉴定的最坏情况 ——什么是最坏情况? ——选择原理是什么?		

g) 接受标准 — 确定测试方法和接受标准

特性	评估方法	接受标准	
密封完整性		完整和连续密封 符合指定宽度 没有通道开口 没有皱褶、折痕或气泡	
包装完整性		没有穿孔、撕裂、破损	
密封强度			
无菌取用		能够在不损坏或污染内容物的条件下开启。	
剥离特性	可剥式开启, 没有材料破裂、分层、分离或退化。	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否
其他			

h) 鉴定步骤

安装鉴定 (IQ)	<input type="checkbox"/> 已执行	
	<input type="checkbox"/> 在确认前已完成执行:	
	<input type="checkbox"/> 通过	<input type="checkbox"/> 未通过
	签字/日期:	
运行鉴定 (OQ)	<input type="checkbox"/> 已执行	
	<input type="checkbox"/> 在之前验证中的执行日期	
	签字/日期:	
是否满足以上 (g) 项定义的接受标准? 附结果。	<input type="checkbox"/> 通过	<input type="checkbox"/> 未通过
	签字/日期:	
性能鉴定 (PQ)	<input type="checkbox"/> 已执行	
是否满足以上 (g) 项定义的接受标准? 附结果。	<input type="checkbox"/> 通过	<input type="checkbox"/> 未通过
	签字/日期:	

i) 确认审批汇总

- 已通过所有确认，附结果。
 未通过以下确认（请说明）：

采取的后续措施或纠正措施：

- 后续措施被确认并形成文件，附结果。

计划下次评审的日期 _____

 签字

 地点，日期

 正楷姓名

D.3 确认计划清单：灭菌包裹过程

确认

再确认

a) 职责

机构名称	
地点	
确认参与人	
确认负责人	
文件归档地点	

b) 灭菌包裹材料描述

灭菌包裹材料制造商			
类型/等级	<input type="checkbox"/> 皱纹纸 <input type="checkbox"/> 无纺布 <input type="checkbox"/> 织物 <input type="checkbox"/> 医用纸	<input type="checkbox"/> 其他 如有其它, 请说明:	
供应商联系信息: 姓名: 地址: 电话:			
供应商是否是灭菌包裹材料的制造商?	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	
制造商是否提供质量管理体系的书面证明(例如, 质量体系证书、备案证明等)?	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	
供应商是否提供文件证明其符合 GB/T 19633.1 的要求?	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	<input type="checkbox"/> 验证
如适用, 制造商是否提供书面文件, 证明符合产品特定文件的要求(例如, YY/T 0698.2)?	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	<input type="checkbox"/> 验证
使用的灭菌过程			
无菌屏障系统是否与灭菌过程相适应?	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	
灭菌包裹材料在医疗机构的处理和贮存是否满足相关标准或要求?	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	

c) 灭菌包裹闭合系统描述

闭合系统的制造商			
类型/等级/批号	<input type="checkbox"/> 胶带	<input type="checkbox"/> 标签	
	<input type="checkbox"/> 指示胶带	<input type="checkbox"/> 其他 如有其它, 请说明:	
闭合系统(胶带)的批号?			
供应商联系信息: 姓名: 地址: 电话:			
供应商是否也是闭合系统制造商?			
制造商是否提供质量管理体系的书面证明(例如, 质量管理体系证书、备案证明等)?	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	
供应商是否提供文件证明其符合 GB/T 19633.1 的要求?	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	<input type="checkbox"/> 验证
如适用, 制造商是否提供书面文件, 证明符合产品特定文件的要求?	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	<input type="checkbox"/> 验证
使用的灭菌过程			

d) 已装配无菌屏障系统(灭菌包裹)描述

无菌屏障系统内容物			
这是不是最坏情况? 若是, 请说明原因:			
构成无菌屏障系统内容物的数量			
用于装配的被批准的流程或 SOP			
是否使用内部整理托盘、尖锐医疗器械的锐器保护套等	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	

支撑医疗器械并保护无菌屏障系统？	
如有内部保护装置，请说明：	

e) 灭菌过程说明

灭菌器制造商和型号			
灭菌器的序列号			
是否是合同灭菌器？	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	
灭菌循环 如适用，请附上打印记录	<input type="checkbox"/> 蒸汽（最高温度/最长时间） <input type="checkbox"/> 环氧乙烷（EO） <input type="checkbox"/> 其他	<input type="checkbox"/> 等离子 <input type="checkbox"/> 低温蒸汽甲醛（LTSF）	
是否为最坏情况的灭菌循环？	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	循环参数： _____
已批准 SOP 或使用过的装载程序			
是否经过过程确认？	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	
确认人：			
上一次确认日期：			
下一次确认日期：			

f) 保护性包装及其处理、配送和贮存描述

保护性包装		
— 保护性包装类型描述	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否
— 灭菌前使用	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否
— 冷却后使用	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否
— 明确标记为保护性包装	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否
— 防尘罩	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否
— 运输托盘	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否
处理、配送和贮存描述		
文件是否已完成。例如，见 D.5？	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否
在最终使用前，无菌器械被移动或搬运的频率？ — 无菌屏障系统完整性失效的风险事件的数量		
考虑包装系统（保护性包装和无菌屏障系统组合）性能鉴定的最坏情况 — 什么是最坏情况？ — 选择原理是什么？		

g) 接受标准 — 确定测试方法和接受标准

特性	评估方法	接受标准
闭合完整性		连续的，无打开或破损，无通道
包装完整性		无穿孔、撕裂、破损
无菌取用		能够在不损坏或污染内容物的条件下开启
根据文件规定/作业指导进行操作（折叠等）		根据文件规定/作业指导打开菌屏障系统
在规定的循环周期内对包		确定的包装配置是否满足所有灭菌参数见

装进行配置		4.2.3 b) ?
其他		

h) 鉴定步骤

安装鉴定 (IQ)	<input type="checkbox"/> 已执行	
	<input type="checkbox"/> 在确认前已完成执行:	

	<input type="checkbox"/> 通过	<input type="checkbox"/> 未通过
	签字/日期:	
运行鉴定 (OQ)	<input type="checkbox"/> 已执行	
	<input type="checkbox"/> 在之前验证中的执行日期:	

	<input type="checkbox"/> 通过	<input type="checkbox"/> 未通过
	签字/日期:	
是否满足以上 (f) 项定义的接受标准? 附结果。	<input type="checkbox"/> 通过	<input type="checkbox"/> 未通过
性能鉴定 (PQ)	<input type="checkbox"/> 已执行	
是否满足以上 (f) 项定义的接受标准? 附结果。	<input type="checkbox"/> 通过	<input type="checkbox"/> 未通过
	签字/日期:	

i) 批准审批汇总

- 已通过所有确认, 附结果。
- 未通过以下确认 (请说明):

采取的后续措施或纠正措施:

- 后续措施被确认并形成文件, 附结果。

计划下次评审的日期 _____

签字

地点, 日期

正楷姓名

D. 4 确认计划清单: 容器封装过程

- 确认
- 再确认

a) 职责

机构名称	
地点	
确认参与人	
确认负责人	
文件存放地点	

b) 硬质容器描述

硬质容器制造商				
类型/等级	垫片	一次性过滤器	可重复使用过滤器	其他
供应商联系信息： 姓名： 地址： 电话：				
供应商是否也是硬质容器制造商？	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否		
制造商是否提供质量管理体系的书面证明（例如，质量管理体系证书、备案证明等）？	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否		
供应商是否提供文件证明其符合 GB/T 19633.1 的要求？	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	<input type="checkbox"/> 验证	
如适用，制造商是否提供书面文件，证明符合产品特定文件的要求（例如，YY/T 0698.8）？	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	<input type="checkbox"/> 验证	
所使用的过滤器是否由容器制造商提供或推荐？	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	<input type="checkbox"/> 验证	
若不是，过滤器供应商是否提供了过滤器有效性及其与特性容器和灭菌过程相适应的证明文件？	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	<input type="checkbox"/> 验证	
使用的灭菌过程				
无菌屏障系统是否与灭菌过程相适应？	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否		
硬质容器在医疗机构的处理和贮存是否满足相关标准或要求？	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否		

c) 证明闭合完整性的“打开迹象”指示系统描述

“打开迹象”指示系统制造商				
类型/等级				
供应商联系信息： 姓名： 地址： 电话：				
供应商是否也是“打开迹象”指示系统的制造商？	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否		
“打开迹象”指示系统是否有以下特性？ - 提供可视的“打开迹象”指示 - 可阻止容器开启并提供可视指示或破坏痕迹（以物理手段阻止容器开启） - 表明盖子在灭菌后一直以物理方式固定在容器底部	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否		
	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否		
	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否		
使用的一次性“打开迹象”指示系统，是否有批号追溯？	<input type="checkbox"/> 是	批号：		<input type="checkbox"/> 否
制造商是否提供质量管理体系的书面证明（如质量管理体系证书，备案证明等）？	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否		
供应商是否提供文件证明其符合 GB/T 19633.1 的要求？	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否		<input type="checkbox"/> 验证
使用的灭菌过程				
闭合系统是否与灭菌过程相适应？	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否		

d) 组合容器描述

无菌屏障系统内容物		
容器内是否使用附加包装?	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否
附加包装是否是无菌屏障系统?	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否
是否是最坏情况配置? 若是, 请说明原因。		
构成无菌屏障系统内容物的数量		
用于装配的被批准的流程或 SOP		
是否使用内部整理托盘、尖锐医疗器械的锐器保护套等支撑医疗器械并保护无菌屏障系统?	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否
如有内部保护装置, 请说明:		

e) 灭菌过程描述

灭菌器制造商和型号		
灭菌器的序列号		
是否是合同灭菌器?	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否	
灭菌循环 如适用, 请附上打印记录	<input type="checkbox"/> 蒸汽(最高温度/最长时间) <input type="checkbox"/> 环氧乙烷 (EO) <input type="checkbox"/> 其他	<input type="checkbox"/> 等离子 <input type="checkbox"/> 低温蒸汽甲醛 (LTSF)
是否为最坏情况的灭菌循环?	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否	循环参数:
已批准 SOP 或使用过的装载程序		
是否经过过程确认	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否	
确认人:		
上一次确认日期:		
下一次确认日期:		

f) 处理、配送和贮存描述

文件是否已完成, 例如 D.5?	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否
在最终使用前, 无菌器械被移动或搬运的频率? ——无菌屏障系统完整性失效的风险事件的数量		
考虑包装系统(保护性包装和无菌屏障系统组合)性能鉴定的最坏情况 ——什么是最坏情况? ——选择原理是什么?		

g) 接受标准——确定测试方法和接受标准

特性	评估方法	接受标准
锁闭装置和闭合装置的连续性/完整性		保持闭合连续性/完整性, 无闭合破裂
过滤器/阀门完整性		无穿孔、撕裂、通道、损坏
垫片完整性		无损坏(见 4.3.2.9.2)
无菌取用		能够在不损坏或污染内容物的条件下开启
其他		

h) 确认步骤

安装鉴定 (IQ)	<input type="checkbox"/> 已执行	
	<input type="checkbox"/> 在确认前已完成执行:	
	<input type="checkbox"/> 通过	<input type="checkbox"/> 未通过
	签字/日期:	
运行鉴定 (OQ)	<input type="checkbox"/> 已执行	
	<input type="checkbox"/> 在之前验证中的执行日期:	
	<input type="checkbox"/> 通过	<input type="checkbox"/> 未通过
	签字/日期:	
性能鉴定 (PQ)	<input type="checkbox"/> 已执行	
是否满足以上 (f) 项定义的接受标准? 附结果。	<input type="checkbox"/> 通过	<input type="checkbox"/> 未通过
	签字/日期:	
是否满足以上 (f) 项定义的接受标准? 附结果。	<input type="checkbox"/> 通过	<input type="checkbox"/> 未通过
	签字/日期:	

i) 确认审批汇总

- 已通过所有确认，附结果。
 未通过以下确认（请说明）：

采取的后续措施或纠正措施：

- 后续措施被确认并形成文件，附结果。

计划下次评审的日期 _____

 签字

 地点，日期

 正楷姓名

D.5 处理和配送清单：处理、配送和贮存

以下清单有助于选择所需的无菌屏障系统。

影响无菌屏障系统完整性的预期挑战问题

制造商是否提供处理、贮存和配送建议？

——温度

是 否

——相对湿度

是 否

——处理要求

是 否

- 摇动限制 是 否
- 颠簸和其他移动 是 否

处理和工作着装描述

- 是否有针对无菌屏障系统处理员工的培训计划? 是 否
若是, 请说明。
- 有手部清洁方案? 是 否
若是, 请说明。
- 是否有着装要求? 是 否
若是, 请说明。
- 是否知道无菌屏障系统从灭菌后到使用前的处理次数? 是 否
若是, 请说明。

配送/运输方式描述

内部运输

- 清洁和无菌医疗器械是否能与污染的医疗器械分开运输或贮存? 是 否
- 无菌医疗器械在运输过程中是否被覆盖或封闭? 是 否
- 若运送过被污染物品, 在运输无菌医疗器械前, 是否对车厢进行清洁和消毒? 是 否
- 若将运输车辆停放在无人看管的公共区域, 是否能被锁闭并确保安全? 是 否

是否进行外部运输?

- 运输车辆是否适合使用? 是 否
- 是否考虑运输车辆采用的气压悬架装置? 是 否
- 是否可以对车辆进行定期清洁和维护? 是 否
- 是否已考虑极端温度和湿度条件? 是 否
- 若运送被污染物品, 在运输无菌医疗器械前, 是否对车厢进行清洁和消毒? 是 否
- 专用于无菌仓储的运输车是否可以锁闭并确保安全? 是 否
- 运输人员是否接受无菌屏障系统处理的培训? 是 否

贮存

- 无菌屏障系统是否有专用贮存区? 是 否
- 是否有根据灭菌日期进行先进先出的库存系统管理? 是 否
- 是否是无尘环境? 是 否
- 顶部照明是否与天花板平齐? 是 否
- 是否定期清洁地面? 是 否
若是, 说明频率。
- 货架是否采用无孔材料制成? 是 否
- 是否有定期清洁货架/篮筐的程序? 是 否
若是, 说明频率。
- 在货架/篮筐中存储是否没有任何损坏风险? 是 否
- 地面和无菌医疗器械之间是否有足够空间? 是 否

- cm/inch
天花板和无菌医疗器械之间是否有足够空间? 是 否
- cm/inch
是否可以避免阳光直射? 是 否
是否遵循制造商的湿度要求? 是 否
相对湿度%
是否遵循制造商的温度要求? 是 否
温度°C/°F
空气是否经过过滤? 是 否
过滤状态%
是否每小时换气? 是 否
置换次数:
是否有正压? 是 否
是否进行空气悬浮颗粒或微生物负载计数? 是 否
空气悬浮颗粒或 cfu/m³:
是否有产品开箱的单独房间? 是 否

附 录 E
(资料性)
安装鉴定文件——医疗机构指南

注：附录 E 中的表格使用者可以复印这些表格的副本。

E.1 安装鉴定 (IQ) 清单：热密封过程

a) 一般数据

密封设备		
制造商		
制造商地址		
质量管理体系	<input type="checkbox"/> 验证符合	
型号		
序列号		
制造年份		
地点		
确认负责人		
IQ 其他操作人员		
IQ 日期		
密封设备的类型	<input type="checkbox"/> 热压式/脉冲 <input type="checkbox"/> 热压式/持续加热 <input type="checkbox"/> 滚压式封口机	<input type="checkbox"/> 系列型号 <input type="checkbox"/> 制造商的特殊密封装置 <input type="checkbox"/> 改装密封设备， 改装人：_____
售后服务部门		
地址		
电话		
联系人		
授权	<input type="checkbox"/> 是, 授权人：_____ <input type="checkbox"/> 否	

b) 安装条件

参数	设定值	适用性 (符合标准)
电压		<input type="checkbox"/> 是
频率, Hz		<input type="checkbox"/> 是
电流熔断保护		<input type="checkbox"/> 是
符合当地电气规范		<input type="checkbox"/> 是
符合性	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否	签字/日期： _____

c) 文件资料

文件	适用性		存放地点 (资料库)
使用手册	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	
零部件更换及订购清单	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	

已批准 SOP	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	
采购订单确认	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	
电气图和安装示意图	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	
符合性	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	签字/日期: _____

d) 安全特性

参数	要求	适用性	
密封条宽度			
与医疗器械的距离			
生产过程	自动	<input type="checkbox"/> 自动	<input type="checkbox"/> 手动
符合性	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	签字/日期: _____

通常业务指引足以验证以上项目。以下项目应由授权人员进行检查:

描述	符合性		备注
是否按照制造商的说明连接密封设备?	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	
是否证明密封设备没有可视的安全缺陷(外壳盖、电源线、插头等缺陷)?	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	
是否证明密封装置没有操作缺陷(未知的运行噪音、嘎嘎声、吱吱声等)?	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	
符合性	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	签字/日期: _____

e) 关键参数

以下其他方面由用户确认或检查(部分需要进行验证):

在工艺开发过程中哪些参数被指定为关键参数?(询问制造商)。 - 至少有温度、压力和时间(速度)	<input type="checkbox"/> 温度 <input type="checkbox"/> 密封/保压时间(热压式封口机) <input type="checkbox"/> 其他(请注明)	<input type="checkbox"/> 压力 <input type="checkbox"/> 密封速度(滚压式封口机)	
问题	符合性		方式
这些关键过程参数是否受到控制和监控?	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	
若偏离先前确认的操作参数的极限值,是否有系统会发出警报、警告或停止机器运行?	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	
是否定期记录这些关键过程参数?	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	
符合性	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	签字/日期: _____

还需要验证以下方面:

问题	符合性		审批人
密封设备是否已经过维护/是否有书面维护计划?	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	
密封设备是否已经过校准?	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	
符合性	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	签字/日期: _____

断电后参数设置是否能保留?	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	
符合性	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	签字/日期:

f) 培训和工作区域

培训

员工姓名	SOP	培训			签字	
		培训师	资质	日期	培训师	员工

工作区域

是否已进行以下方面的验证?

工作台表面光滑度（没有尖锐部位或可能损坏包裹原材料的任何外来异物）	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否
工作台表面的清洁度和维持清洁的能力	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否
工作台操作环境设计需要提供足够的空间以便于折叠操作	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否
工作区域是否有正确可用的 SOP?	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否
签字/日期:		

E.2 安装鉴定（IQ）清单：灭菌包裹过程

通常，只有在进行设备安装时才会执行 IQ。另外，某些机构对于仅涉及人员及其生产的过程，例如 SOP 开发及其培训，也可能会视为 IQ 过程。OQ 和 PQ 过程中对于相关具体操作员的培训也应当记录在报告中。

培训

员工姓名	SOP	培训			签字	
		培训师	资质	日期	培训师	员工

工作区

是否已进行以下方面的验证?

工作台表面光滑度（没有尖锐部位或可能损坏包装过程原材料的任何外来异物）	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否
工作台表面的清洁度和维持清洁的能力	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否
工作台操作环境设计需要提供足够的空间以便于进行折叠操作	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否
工作区域是否有正确可用的 SOP?	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否
签字/日期:		

E.3 安装鉴定（IQ）清单：硬质容器封装过程

通常只有在进行设备安装时才会执行 IQ。另外某些机构对于仅涉及人员及其生产的过程，诸如 SOP 开发及其培训，也可能会视为 IQ 过程。OQ 和 PQ 过程中对于相关具体操作员的培训也应当记录在报告中。

培训

员工姓名	SOP	培训			签字	
		培训师	资质	日期	培训师	员工

工作区

是否已进行以下方面的验证？

工作台表面光滑度(没有尖锐部位或可能损坏包装过程原材料的任何外来异物)	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否
工作台表面的清洁度和维持清洁的能力	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否
工作台操作环境设计需要提供足够的空间以便于进行折叠操作	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否
工作区域是否有正确可用的 SOP?	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否
签字/日期: _____		

附 录 F
(资料性)
运行鉴定文件——医疗机构指南

注：附录 F 中的表格使用者可以复印这些表格的副本。

F.1 运行鉴定 (OQ) 清单：热密封过程

密封温度	下限 (LL)	上限 (UL)
1. 预成型无菌屏障系统制造商的建议温度		
2. 测试过程中达到的实际温度		
测试中的实际温度范围是否在预成型无菌屏障系统制造商建议的范围内。		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
密封温度范围 (°C) *?	从 _____ 至 _____ 数据来源: _____ <input type="checkbox"/> 验证符合	

过程	
SOP/使用的程序 批准日期和版本	
操作员程序培训 操作员姓名: _____ 培训日期: _____ 操作员姓名: _____ 培训日期: _____ 操作员姓名: _____ 培训日期: _____	

维护	
SOP/使用的程序 批准日期和版本	
操作员程序培训 操作员姓名: _____ 培训日期: _____ 操作员姓名: _____ 培训日期: _____ 操作员姓名: _____ 培训日期: _____	

评估样本数

特性	接受标准	符合性			
		下极限参数		上极限参数	
密封完整性	指定封边宽度的完整性	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否
	验证人: _____ 试验方法: _____				
	封合无通道或开口。	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否
	验证人: _____ 试验方法: _____				
包装完整性	无穿孔或撕裂。	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否

特性	接受标准	符合性			
		下极限参数		上极限参数	
	验证人: _____ 试验方法: _____				
密封强度	满足规定标准 _____ 验证人: _____ 试验方法: _____	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否
剥离特性	可剥式开启, 没有材料破裂、分层、分离或退化。	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否
无菌取用	能够在不损坏或污染内容物的条件下开启。 验证人: _____ 试验方法: _____	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否
其他	说明: _____ 验证人: _____ 试验方法: _____	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否
输出的 PQ 温度 (T) (下限和上限之间的平均值通常是测试过程的实际温度)	T = _____				

F.2 运行鉴定 (OQ) 确认: 灭菌包裹过程

过程	
SOP/使用的程序 批准日期和版本	
操作员程序培训 操作员姓名: _____ 培训日期: _____ 操作员姓名: _____ 培训日期: _____ 操作员姓名: _____ 培训日期: _____	

评估样本数

属性	接受标准	符合性
闭合完整性	连续的, 无打开或破损, 无通道 验证人: _____ 试验方法: _____	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
包装完整性	无穿孔、撕裂、破损 验证人: _____ 试验方法: _____	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
无菌取用	能够在不损坏或污染内容物的条件下开启。 验证人: _____ 试验方法: _____	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
根据文件规定/作业指导进行操作 (折叠等)	打开和对包装进行评估, 其是否符合文件规定/作业指导使用指南 验证人: _____ 试验方法: _____	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
其他	说明: _____ 验证人: _____ 试验方法: _____	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否

维护	
SOP/使用的程序 批准日期和版本	
操作员程序培训 操作员姓名：_____ 培训日期：_____	
操作员姓名：_____ 培训日期：_____	
操作员姓名：_____ 培训日期：_____	

F.3 运行鉴定（OQ）清单：硬质容器封装过程

过程	
SOP/使用的程序 批准日期和版本	
操作员程序培训 操作员姓名：_____ 培训日期：_____	
操作员姓名：_____ 培训日期：_____	
操作员姓名：_____ 培训日期：_____	

评估样本数

属性	接受标准	符合性
锁闭装置和闭合装置的连续性/完整性	保持闭合连续性/完整性，无闭合破损 验证人：_____	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
	试验方法：_____	
“打开迹象”指示系统	“打开迹象”指示系统完整，位置经过验证 验证人：_____	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
	试验方法：_____	
过滤器/阀门完整性	无穿孔、撕裂、通道、损坏 验证人：_____	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
	试验方法：_____	
垫片完整性	无损坏 验证人：_____	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
	试验方法：_____	
无菌取用	能够在不损坏或污染内容物的条件下开启。 验证人：_____	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
	试验方法：_____	
其他	说明：_____	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
	验证人：_____	
	试验方法：_____	

维护	
SOP/使用的程序 批准日期和版本	
操作员程序培训 操作员姓名：_____ 培训日期：_____	
操作员姓名：_____ 培训日期：_____	
操作员姓名：_____ 培训日期：_____	

附 录 G
(资料性)
性能鉴定文件——医疗机构指南

注：附录 G 中的表格使用者可以复印这些表格的副本。

G.1 性能鉴定 (PQ) 清单：密封过程

密封过程所确认的温度 (OQ 中输出)	T = _____			
运行鉴定的实际温度 (OQ 中输出)	下极限参数 (LL) LL:	上极限参数 (UL) UL:		
加温切断公差, 单位: °C (根据密封设备制造商的规格书)	偏离 (A) A = _____			
结果的极限值	T - A	=	T + A	=
要求	T - A ≥ LL		T + A ≤ UL	
是否符合要求?	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否

标准						
过程 已批准并使用的 SOP	<input type="checkbox"/> 是		<input type="checkbox"/> 否			
人员已经过 SOP 培训	<input type="checkbox"/> 是		<input type="checkbox"/> 否			
灭菌过程	灭菌循环 A		灭菌循环 B		灭菌循环 C	
灭菌日期/时间						
是否附有灭菌方案?	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否

密封参数			
温度			
压力			
保压时间/速度			
其他 (请说明)			
评估样本数 灭菌、配送和处理后需要对样品进行评估 (见 4.2.3 b))。			

特性标准

特性	接受标准	符合性
密封完整性	指定封边宽度的完整性 验证人: _____ 试验方法: _____ 封合无通道或开口, 无气泡。 验证人: _____ 试验方法: _____	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
包装完整性	无穿孔或撕裂。 验证人: _____ 试验方法: _____	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否

特性	接受标准	符合性
密封强度	满足规定标准。 验证人：_____。 试验方法：_____。	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
剥离特	可剥式开启，没有材料破裂、分层、分离或退化。	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
无菌取用	能够在不损坏或污染内容物的条件下开启。 验证人：_____。 试验方法：_____。	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
其他	说明：_____。 验证人：_____。 试验方法：_____。	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否

G.2 性能鉴定 (PQ) 清单, 灭菌包裹封装过程

标准			
过程	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	
SOP 被建立并使用	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	
人员已经过 SOP 培训	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	
灭菌过程	灭菌循环 A	灭菌循环 B	灭菌循环 C
灭菌日期/时间			
是否附灭菌方案?	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
评估样本数	灭菌、配送和处理后需要对样品进行评估 (见 4.2.3 b))。		

接受标准

特性	接受标准	符合性
封口完整性	连续的，无打开或破损，无通道 验证人：_____。 试验方法：_____。	<input type="checkbox"/> 是
闭合完整性	无穿孔、撕裂、破损 验证人：_____。 试验方法：_____。	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
无菌取用	能够在不损坏或污染内容物的条件下开启。 验证人：_____。 试验方法：_____。	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
根据文件规定/作业指导进行操作 (如：折叠等)	打开和对包装进行评估，其是否符合文件规定/作业指导使用指南 验证人：_____。 试验方法：_____。	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
其他	说明：_____。 验证人：_____。 试验方法：_____。	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否

G.3 性能鉴定 (PQ) 清单, 硬质容器封装过程

标准			
过程	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	

已批准并使用的 SOP	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	
人员已经过 SOP 培训	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	
灭菌过程	灭菌循环 A	灭菌循环 B	灭菌循环 C
灭菌日期/时间			
是否附灭菌方案?	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
评估样本数			
灭菌、配送和处理后需要对样品进行评估（见 4.2.3 b）。			

接受标准

特性	接受标准	符合性
锁闭装置和闭合装置的连续性/完整性	保持闭合连续性/完整性，无闭合破损 验证人：_____ 试验方法：_____	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
过滤器/阀门完整性	无穿孔、撕裂、通道、损坏 验证人：_____ 试验方法：_____	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
垫片完整性	无损坏 验证人：_____ 试验方法：_____	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
无菌取用	能够在不损坏或污染内容物的条件下开启。 验证人：_____ 试验方法：_____	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
“打开迹象”指示系统	“打开迹象”指示系统是否完整有效？ 验证人：_____ 试验方法：_____	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
其他	说明：_____ 验证人：_____ 试验方法：_____	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否

附录 H

(资料性)

应对最坏情况的要求——行业和医疗机构指南

H.1 概述

GB/T 19633.1 阐述了三个方面的“最坏情况”，在每种情况下略有不同。为了正确解释并使用这些条款应对最坏情况，理解所使用的术语相当重要。

具体是指：

- 无菌屏障系统 (SBS)：防止微生物进入并能使产品在使用地点无菌取用的最小包装；
- 保护性包装：为防止无菌屏障系统和其内装物品从装配直到最终使用的时间段内受到损坏的材料结构；
- 包装系统：无菌屏障系统和保护性包装的组合。

H.2 最坏情况构成 — 医疗器械

GB/T 19633.1-2015, 6.1.6 规定：“当相似的医疗器械使用相同的包装系统时，应对其结构相似性和最坏情况的识别加以说明并形成文件。至少应使用最坏情况的条件来确定是否符合本部分。”

在医疗器械产品族中（即类似但不完全相同的医疗器械），通常的无菌屏障系统可以用于保护各种医疗器械。通过对包装系统施加最大压力的医疗器械确定最坏情况。最坏情况构成可能是其他常见医疗器械组中最大或最重的产品，或者配件或其他医疗器械特征数目最多的产品。根据这些可清楚地确定最坏情况构成。但在某些情况下，可能需要测试多种类型的医疗器械（例如，最重的医疗器械和配件最多的医疗器械）以确保包装系统的最坏情况完全被挑战到。正确说明并评估最坏情况结构可以确保同产品系列的其他种类医疗器械能得到包装系统的适当保护。

H.3 最坏情况 — 无菌屏障系统

关于最坏情况试验的附加说明见 GB/T 19633.1-2015, 6.3.4 包装系统性能试验相关规定，“性能试验应是在规定的成形和密封过程临界参数下，经过所有规定的灭菌过程后处于最坏状况下的无菌屏障系统上进行。”有两种主要方法说明本节所述的关键问题。

第一种最常见的方法是利用经充分确认的过程生产的预成形无菌屏障系统。在已确认的窗口内，常规操作条件下按批次生产的无菌屏障系统被测试并评估。通过从多个批次选择合适的样本量（通常为三个批次），可以确保在给定的置信水平下，代表了全部包装的特征（例如密封强度）。因此，样本量和批次数量选择原理是确认文件的重要部分。许多现存参考资料有助于样本量的确定。

第二种方法是在最坏情况下生产无菌屏障系统，通常是采用经确认的工艺窗口的极限参数。在某些情况下，可在经确认的最低温度、最低压力和最短封合时间下生产出最差密封质量的无菌屏障系统。通常用 OQ 的参数生产的无菌屏障系统来评估包装系统的性能。这种方法代价高昂，需要在最坏情况下单独生产无菌屏障系统。

这两种方法，可使最终密封在达到或超出规定的过程极限参数下（不论是预成形无菌屏障系统、托盒/盖材系统，或者通过成型填充密封“FFS”过程），生产出最坏情况的无菌屏障系统。

医疗器械制造商符合 GB/T 19633.1 要求的方法不同，各种情况都应有合适的依据，并记录在包装确认方案中。方法的选择取决于公司风险管理方针及经济考量。

H.4 最坏情况构成 — 无菌屏障系统生产过程

GB/T 19633.2-2015, 5.1.5 再次阐述了最坏情况构成,即“当确认相似的预成形无菌屏障系统和无菌屏障系统的制造过程时,确立相似性和最坏情况构型的说明应形成文件,至少应使最坏情况构型按本部分得到确认。”在这种情况下,最坏情况构成适用于无菌屏障系统生产过程,而不是医疗器械本身。当对生产过程进行确认时,可按产品族将(预成型)无菌屏障系统分组,例如包装材质相同但尺寸不同的V型三边封组合袋。为确保整个无菌屏障系统产品族确认有效,需要识别出(预成型)无菌屏障系统系列的最坏情况构成。当采用加热密封时,须注意密封区的极端情况。例如,挑战并评估组合袋和吸塑包装上较小和较大封合区域的性能。对于热成型托盘和盖材,应考虑密封区域的排布总面积(即封合板下方的总密封面积)。这种方法可能产生过封和密封不足,需评估温度和压力分布的影响。

需考虑到密封时的最坏情况包装构成可能与灭菌确认时的最坏情况不同。

附录 I

(资料性)

建立最终包装系统确认方案—行业指南

注：最终包装系统（包括无菌屏障系统和保护性包装）的确认包括建立确认方案、执行方案以及严格检查测试结果，确定是否满足所需包装系统的要求（GB/T 19633.1-2015，4.3, 6.3 和 6.4）。

1.1 计划方案开发的目标和背景

确认过程的一个关键因素是记录包装系统的测试计划。通常需要建立详细方案，描述计划目标、抽样计划、无菌屏障或包装系统的有效期、试验方法和设备、可接受准则和其他相关信息。方案内容尽量详细，以便于测试工程师理解应该做什么来满足验证需求。

方案需说明适用于待评估包装系统的试验方法，包括包装（无菌屏障系统）完整性的试验方法（试验方法的更多信息见附录 A 和附录 O）。选择一种适当和严格的运输和装卸试验方法，以实际挑战包装（无菌屏障系统）完整性问题，并确保无菌屏障系统和包装系统以可使用状态抵达目的地的概率更高。方案需说明已包装医疗器械的有效期要求以及验证包装系统设计的方法（有关使用加速老化评估无菌屏障系统或包装系统有效期的更多信息见附录 A）。所有试验方法的样本量都需足够大，便于提供显著的统计分析，从而提供高度的可靠性。包装系统设计和评估方案确定后，测试开始前方案需得到相关方的批准并形成文件。

注：无菌屏障系统开发需要平衡有效时间和资源，可在执行方案过程中改进包装医疗器械的参数。经验丰富的公司将采用灵活的方式，但必须记录任何设计或过程变更，以及相关原因。

1.2 包装系统的设计结构

包装设计确认的重要方面是了解可能使用的不同层次包装。完整包装系统可能有无菌屏障系统（例如，组合袋或托盘）、附加的保护性包装（例如，纸盒，销售包装）以及运输包装。测试时，验收包装系统的明确指标是无菌屏障系统保持性（初包装），通过完整性测试进行判断。此外，通常需在方案中谨慎评估具有分发、标识和保护功能的第二层和第三层包装，因为这些包装会影响完整包装系统的效力。

在准备确认方案前，通常要完成无菌屏障系统的生物相容性评估。医疗器械制造商在针对无菌屏障系统确认投入资源前，需考虑任何潜在医疗器械/包装系统相互作用（如相关）。

1.3 包装系统确认分组

在确定和评估包装系统时，需考虑其他包装系统设计和可能需要验证的医疗器械。多数情况下，由类似医疗器械组成的“医疗器械族”可以同时进行确认，其中包装材料、包装设备、灭菌过程、医疗器械使用和生命周期等是相似的。为了确保覆盖无菌屏障系统和相关医疗器械的相关变量，建议选择代表“最坏情况”的器械/包装系统组合。在所有此类情况下，方案中需包括这种方法的原理。有时还可以调整医疗器械的现有包装系统，降低与确认方案相关的负担，或者确认的最坏情况覆盖多种包装系统/医疗器械组合。与已确认结构有相似物理尺寸和/或包装系统的医疗器械可以作为制定无菌屏障系统所需测试数量的有效理由。

1.4 最终包装系统确认的样本量

样本量选择取决于待测试包装系统（例如，无菌屏障系统、保护性包装、运输包装等）、测试结果类型（属性或变量）以及风险可接受水平等因素（GB/T 19633.1-2015, 4.3）。

- a) 无菌屏障系统将最终决定包装系统的可接受性，样品量需具有统计学意义；
- b) 对于属性数据（例如，合格/不合格），样本量取决于预期的置信度和可靠度；
- c) 对于可变数据，结果是获得实际值而不是合格/不合格，可使用较少的样本量获得具有统计意义的结果。因此，建议尽可能将属性测试改为变量测试（例如，通过使用分级量表），以减少所需样本量；
- d) 运输包装包含无菌屏障系统或二层和三层包装，若用于进行包装系统测试一个运输包装可包含足够的无菌屏障系统，则运输包装的样本量可以为 1。

注：理解测试单元构成很重要。例如，包含 12 个无菌屏障系统的包装系统样本量不是 12 个，样本量为 1，每个无菌屏障系统为整体样本的 1/12。

1.5 可接受准则

确认的关键要素是定义什么构成了确认的积极结果。需在确认开始前建立可接受准则，并专注于向最终用户交付未损坏且无菌的医疗器械。详细可接受准则可以考虑接受医疗器械或其包装系统的特定损坏。可接受准则的形式和内容可能根据具体情况有很大差异，从简单的合格/不合格判断到高度定量的评分或分析系统。方案中的可接受准则和包装系统规范是密切相关的，但与常规生产期间的监控相比，方案将更详细地探讨包装系统。

1.6 无菌屏障系统测试准备

用于包装系统设计确认的无菌屏障系统需按照标准操作程序生产。包装系统需使用已确认灭菌过程进行灭菌。可以通过进行多次灭菌循环以获得最坏情况。包装系统需包含实际医疗器械或医疗器械替代品、适当标签以及预期在最终上市的包装系统使用的 IFU（见 YY/T 1402）

1.7 运输环境

需根据医疗器械预期全球物流和配送的设计输入，确定运输和处理测试（GB/T 19633.1-2015, 5.5）。可通过以下几种方式设计：

- 实际运输（见注）；
- 标准化实验室模拟；
- 基于测量现场数据的实验室模拟；
- 环境挑战（气候应力），如适用。

适当配送方法的选择指南见 YY/T 0698.15。有关环境挑战的更多信息见附录 A。

注：不建议将实际运输作为唯一评估方法。通常无法确定包装系统是否接受了最严苛或最具挑战性的运输和处理。

1.8 有效期

确认方案的一个重要方面是建立医疗器械有效期的基本原理和测试参数（GB/T 19633.1-2015, 6.4）。若在医疗器械包装系统上标明有效期，需提供书面证据证明。

通常在引入新型医疗器械时，可以通过加速老化测试无菌屏障系统的有效期，但必须有实时老化确认加速老化测试结果。加速老化方案需选择保守温度，以确保材料（医疗器械和包装材料）不会因超出使用范围的极端条件而受损。通常需要通过一系列测试评估包装（无菌屏障系统）的完整性、开启特征（如适用）以及包装材料本身的常规性能。

关于稳定性试验的讨论见 5.8.2 和附录 M。

附录 J

(资料性)

设计输入 — 医疗器械特性 — 行业指南

J.1 引言

设计最终灭菌医疗器械的包装系统前，必须检查影响包装系统设计的医疗器械所有特性和要求（GB/T 19633.1：2015，6）。实现这一点的最佳方法是让负责包装系统设计的人员在早期阶段就参与产品开发。设计过程所需的相关信息的获得需要许多职能部门的输入，是一项跨职能工作。这些职能包括但不限于工程、制造、营销和法规。

在较高层面上，设计输入可以被视为产品特性和产品特定要求。产品特性通常是指医疗器械的物理特性。但是，产品特定要求可以分为几类，包括产品保护要求、制造要求、灭菌过程要求、贮存、流通和装卸要求、营销要求、预算要求、客户要求和法规要求。这些要求相互关联，在产品开发周期中并行，并且在确定最终包装系统设计中均发挥作用。

附录 J 对每个类别进行了详细讨论，为在设计最终灭菌医疗器械产品的包装系统之前收集设计输入提供基础指南。

J.2 产品特性

收集设计输入的第一阶段包括分析医疗器械特性。医疗器械的物理特性有助于选择医疗器械包装系统类型。

物理特性包括但不限于：

- a) 尺寸：需了解医疗器械尺寸，包括医疗器械及其构成配件的长度、宽度、直径和轮廓；
- b) 重量：确定需要包装的医疗器械及其配件的总重量；
- c) 重心：确定医疗器械是否平衡或偏移，这有助于确定医疗器械在包装系统中放置方向；
- d) 轮廓：确定医疗器械及配件的轮廓；
- e) 锐边及凸出物：确定医疗器械和配件上是否有任何可能损坏无菌屏障系统的锐边及凸出物。另外，确定是否需要保护最终用户或打开包装系统的人员，使其免受医疗器械和配件上的任何锐边及凸出物影响；
- f) 表面特性：确定医疗器械或配件表面是否需要特殊保护。例如，医疗器械有涂层，医疗器械的粗糙表面可能会磨损无菌屏障材料，或者抛光的医疗器械可能会被无菌屏障材料磨损；
- g) 货架有效期：了解医疗器械的有效期非常重要。若货架有效期延长，需提供额外确认数据；
- h) 重新配置能力（Ability to reconfigure）：确定是否可以调整医疗器械使其适应包装系统。有些包装系统要求将医疗器械以特定方向放在包装系统中。重新配置医疗器械通常可以缩小包装系统的尺寸。

J.3 医疗器械保护指南

包装系统的主要功能之一是在使用前保护医疗器械。为了设计一种符合成本效益的医疗器械包装系统，需对医疗器械的敏感性进行评估。评估制造、灭菌、流通及使用装卸等过程因素对医疗器械敏感性的影响，有助于确定整体医疗器械的保护要求。了解这些要求将有助于对无菌屏障系统和保护性包装的材料选择做出决定。

评估医疗器械保护要求至少包括以下方面：

- a) 温度敏感性：确定医疗器械是否有暴露于极端温度条件的限制。这可以确定医疗器械在流通期

间是否需要受控环境；

- b) 湿度/潮湿：确定医疗器械是否有暴露于极端湿度条件的限制；
- c) 光照：确定医疗器械是否有暴露于紫外线（UV）或可见光的限制；
- d) 氧气：确定医疗器械是否对氧气敏感；
- e) 震动：确定医疗器械在没有包装的情况下可以承受的冲击量，这有助于确定包装系统所需的冲击保护量。需要了解医疗器械是否容易受到特定方向的冲击力；
- f) 振动：确定医疗器械是否对振动敏感。在包装系统的设计中，通常需要了解医疗器械的共振频率；这有助于确定所需保护量。

J.4 贮存、流通和搬运指南

J.4.1 包装系统设计者需了解包装系统在整个生命周期中承受的环境应力。包括所有贮存、流通和搬运因素。这些环境的要求主要取决于医疗器械、包装系统的类型和流通方式。对这些因素的透彻理解将有助于满足所有相关的医疗器械保护要求。

J.4.2 评估贮存、流通和搬运要求至少包括以下方面：

- a) 贮存：需对贮存环境进行全面评估。这项评估需包括制造商、流通中心和终端用户的贮存环境。关键因素是空间限制、堆叠或摆放问题以及温度/湿度暴露。可能难以量化最终用户的贮存环境，但是，至少需了解最终用户贮存医疗器械的任何变化。这包括在医院和区域中心贮存，或者销售人员在医疗机构之间运送的医疗器械；
- b) 流通/运输：需对流通环境进行评估。对流通环境进行全面评估将耗时耗财，但是，为了设计有成本效益的包装系统，需基本了解流通涉及的因素。确定基本因素，例如在以下地点之间运送医疗器械的方式：制造商、偏远或合同灭菌机构（如适用）；流通中心和客户。流通评估还包括客户的转运。完成医疗器械运送的方式也是关键设计输入；
- c) 搬运：需完成医疗器械搬运评估。本项评估包括生产、流通和客户环境等众多因素。医疗器械保护要求通常直接与医疗器械的搬运方式相关，即人工搬运或机器搬运。搬运医疗器械的方式通常由包装构成（单个单元或集装单元）以及使用时的状态决定。

J.5 生产指南

J.5.1 为医疗器械设计包装系统前，需深入了解医疗器械和包装系统的生产过程。设计者需了解与包装系统成型、密封和标识相关的所有过程。

J.5.2 评估生产要求至少包括以下方面：

- a) 地点：确定医疗器械的生产和包装地点。若在最终包装前，在生产场所间运送医疗器械、组件或原材料，则需包括多个地点。需评估确定是否有任何环境因素，影响包装系统设计。此外，若在多个地点生产相同的医疗器械，则需识别场所之间的任何差异；
- b) 设备：需完成对可使用包装设备的全面评估，设计出具有成本效益的包装系统。这项评估将确定是否有与现有机器相适应的设计包装系统。同时，评估还将确认通过购买额外包装设备需要填补不足；
- c) 确认：无菌屏障系统过程确认是无菌屏障系统制造过程开发的关键组成部分。无菌屏障系统设计前，需解决无菌屏障成型、密封和装配的确认活动时间和成本；
- d) 培训：需在新包装系统设计中考虑培训操作人员组装包装系统或运行装配设备的时间和成本。

J.6 灭菌过程指南

在设计包装系统前，需了解医疗器械的灭菌过程。了解灭菌过程有助于指导关于无菌屏障系统结构材料的关键决策。有关灭菌过程要求和参考资料的更多信息见附录 B。

J.7 营销指南

J.7.1 包装设计者需了解医疗器械上市方式的基本原理。基本营销计划将提供有关医疗器械的客户、市场和整体医疗器械计划的见解。该信息用于推动有关包装系统设计的若干关键决策。

J.7.2 评估医疗器械营销要求至少包括以下方面：

- a) 客户：营销计划可提供包装系统使用人的关键见解。客户相关因素以及包装系统使用方式有助于指导包装系统设计相关基本决策；
- b) 市场：营销计划将确定最终销售医疗器械的市场。可用于确定与材料、标识和流通相关的国家特定要求，会影响包装系统的设计；
- c) 配置：营销计划可以规定医疗器械是否需要单包装、多包装，甚至是医疗设备是否需要与其他医疗设备一起作为医疗器械包的一部分。通常市场营销会根据预期数量、发布范围、预期市场的平均销售价格以及配送相关物流确定对这些配置的需求。尽管包装系统设计者并不一定参与这些决策，但这些都是包装系统设计的关键输入。

J.8 预算指南

J.8.1 无论该项目是否用于最终灭菌医疗器械的包装系统设计，所有设计项目的一个共同因素是预算。在为医疗器械设计包装系统前，需深入了解包装系统设计的预算。了解预算将有助于在所有阶段指导包装系统设计进行关键决策。

J.8.2 评估预算要求至少包括以下方面：

- a) 材料：确定所选包装系统材料的成本适用于医疗器械。另外，考虑所需设置材料的成本；
- b) 生产：确定与组装包装系统相关的成本。包括工具、设备、场所空间、管理成本和人工成本；
- c) 供应链：确定通过流通系统运输医疗器械的相关成本。包括厂际运输以及运输至流通中心和客户的成本。

J.9 客户指南

J.9.1 包装系统设计者需了解有关最终灭菌医疗器械包装系统的基本客户要求。作为包装系统一部分的无菌屏障系统的基本要求是需要保持无菌完整性，实现无菌取用。此外，评估客户需求可能是一个艰巨的过程。但为了设计有效的包装系统，必须尽可能多地了解客户和客户环境。

J.9.2 客户要求评估至少包括以下方面：

- a) 客户：必须了解包装系统使用者。最终灭菌医疗器械的使用者一般是手术室技术人员，但在许多情况下也可能是其他人员。尽可能多地了解客户有助于设计决策过程；
- b) 客户环境：确定开启无菌屏障系统的使用环境。对于最终灭菌医疗器械，这通常是指手术室或医院环境。这往往是一个高要求环境；需采取措施确保使用包装系统不影响使用环境；
- c) 易开启：为了以无菌方式取用医疗器械，无菌屏障系统需易于开启。这是无菌医疗器械包装的基础。若难以打开无菌屏障系统，则可能增加污染概率。无菌医疗器械被污染时，不可使用；
- d) 识别医疗器械：需要确定用户对特定医疗器械的识别要求，或者在使用环境中帮助客户的要求。有关医疗器械识别要求的更多信息和参考资料见附录 N。

J.10 法规指南

必须了解医疗器械销售市场的法规要求。不同国际区域的法规审批要求通常不同，并可能影响包装系统设计的决策过程。有关法规要求的更多信息和参考资料见附录 N。

附 录 K

(资料性)

风险分析工具 一行业和医疗机构指南

K.1 应用

有众多应用，包括：

K.1.1 使用/应用/系统：医疗器械交付后，需从用户视角对包装后的医疗器械进行风险分析：

- a) 了解用户要求和危险（源）；
- b) 易于操作，即开启/取用；
- c) 了解医疗器械的应用和危险（源）；
- d) 医疗器械错误的使用顺序。

K.1.2 设计：开发人员在设计分析中考虑医疗器械和包装系统的设计质量和可靠性，以了解并预防潜在故障。潜在设计故障模式包括：

- a) 加工；
- b) 灭菌；
- c) 流通；
- d) 人机交互；
- e) 特有的故障模式；
- f) 特有的屏障性能故障。

K.1.3 过程：制造过程可能造成严重的现场潜在故障。过程分析确定了在医疗器械开发过程中需解决的潜在故障：

- a) 设备（设置变异）；
- b) 材料（批次间变异）；
- c) 环境（位置变异）；
- d) 人员（技能/经验）。

K.2 风险分析工具

K.2.1 失效模式和效应分析（FMEA）：FMEA 有助于对需要额外关注或深入分析的潜在故障进行评定。在发生任何已知或潜在故障模式之前，FMEA 提供了对特定功能进行严格分析的方法，并根据严重程度对其进行识别和评定。典型 FMEA 步骤包括：

- a) 识别重要的功能步骤，如过程；
- b) 将特性转换为潜在故障模式；
- c) 识别潜在影响及相关故障原因；
- d) 确定当前控制措施；
- e) 评定严重度、发生概率和探测度分值；
- f) 计算 RPN（风险优先指数）；
- g) RPN 排序（帕累托格式）并确定采取的措施；
- h) 记录采取的措施并确定 RPN；
- i) 持续跟踪。

K.2.2 故障树分析（FTA）：FTA 是“自上而下”的演绎式故障分析方法，提供了逻辑性结构化流程，可在实际故障发生前识别故障及其影响。典型 FTA 步骤包括：

- a) 列出可能的危险（源）；
- b) 确定导致已知危险（源）的故障或故障组合；
- c) 形成故障树图；

d) 使用故障树拦截或设计不可接受的后果。

K. 2.3 危险（源）分析与关键控制点（HACCP）： HACCP 是一种识别、评估和控制危险（源）的系统性方法。典型的 HACCP 步骤包括：

- a) 危险（源）分析；
- b) 确定关键控制点（CCPs）；
- c) 建立关键限值；
- d) 建立控制程序；
- e) 建立纠正措施；
- f) 建立验证程序；
- g) 建立记录保存和文件程序。

附录 L

(资料性)

抽样计划注意事项 — 医疗机构指南

“用于选择和测试包装系统的抽样方案应适用于被评价的包装系统。抽样方案应建立在统计学原理之上”，见 GB/T 19633.1-2015 4.3 和 GB/T 19633.2-2015 4.2。

注：GB/T 2828.1 或 GB/T 450 给出了适宜的抽样方案。有些国家或地区可能还规定了其他抽样方案。

医疗机构一直面临具有统计学意义的抽样方案问题；不断探索其意义及如何证明？附录 L 为一次性使用或可重复使用无菌屏障系统的抽样问题提供了的指南。若医疗机构无统计学背景，建议寻求统计学专家的帮助。此外，可以在互联网上搜索关键词“抽样方案”或“样本大小”以获得大量信息。网上甚至还有在输入所需信息后计算样本量的程序。

抽样方案的目标是提供可靠性，不仅在样本中满足预定可接受准则，而且在该过程产生的所有总体或批次中也能满足预定可接受准则。一种方法是测试总体或批次的所有样本。例如，若对 50 个器械包的装载进行灭菌，检查所有包装是具有统计学意义的。另一种方法是对少量包装进行抽样。但是，若只检查一个器械包，可能无法提供足够信息保证其余装载有效。同样，若检验的器械包中只有一个不可接受，那么需要重新处理整个装载吗？

无菌保证水平 (SAL) 是指灭菌的结果，通常是指通过热力、化学品、辐射灭菌过程或者组合灭菌过程实现一定程度的微生物灭活。SAL 作为灭菌过程中的灭活水平不适用于评价其他安全方面，也不适用于表述灭菌后无菌保持的安全水平。无菌保持既受无菌屏障系统本身影响，更受医疗机构实际装卸和贮存过程影响。因此，医疗机构需要确定这些过程（和安全水平）以及验证方式。

确定抽样方案时，有几个因素需考虑，以确定包装的总体或批次满足预定的可接受准则。

——总体或批次的包装数量。若医疗机构每月仅生产 1 件器械包，那么唯一有效的抽样方案是对每个器械包进行测试。但是，若医疗机构生产的一种器械包总体或批次为每月 1000 件，对所有器械包进行测试是不经济的，通过建立抽样方案对总体或批次子集进行测试以降低成本；

——确定批次定义及生产的方式；

注 1：GB/T 2828.1 主要用于连续批次的抽样（见 GB/T 2828.1, 1.2）。但是，医疗机构通常不会生产大量相同包装的连续批次产品。

注 2：医疗机构可将类似包装（例如，组合袋）的成型、密封和灭菌视为连续生产，尽管存在不同尺寸和装载。

因此，在规定时间范围内（例如，每天、每人、每操作台等）生产的包装数量可能被视为一批。

——试验方法得到的数据类型。数据可以是连续的（例如密封强度的数值）或离散的（例如外观检查的合格/不合格），需要不同的统计方法和抽样方案。例如，ANSI/ASQZ1.9 讨论了变量（连续）数据，ANSI/ASQZ1.4 讨论了离散（属性）数据；

——试验方法在试验中产生的变异性（标准差）。变异性越高，需要测试的样本数量就越多。这是建议使用具有 P&B（精确性和偏倚）表述的试验方法的原因之一，P&B 表述将给出试验方法的变异性；

——医疗机构可接受的风险水平。抽样方案有两种相关风险。一种风险是接受总体或批次，即使有几个包装实际上不满足可接受准则。这被称为“客户风险”或 β 。另一种风险是拒绝一个总体或批次包装，即使因异常缺陷不应拒绝。这被称为“制造商风险”或 α ；

——与抽样方案和测试相关的成本。成本太高，可减少样本数量，但会增加风险水平。

如上所述，试验方法的变异性是样本数量增加的一个因素；因此，采取措施以减少试验方法变异性非常重要。成功的关键之一是建立明确、清晰的可接受准则和方法论。

每个属性类的测试都需要有明确的可接受准则。无菌屏障系统的目视检查很容易定义，只需要包装完好无损。

医疗机构需要确立组合袋和卷材的密封强度上限和下限。若密封强度太低，则可能无法保持密封完整性。若密封强度太高，那么在打开包装时可能导致纤维撕裂或材料分层。通常在密封强度可接受准则中有最小密封强度值，和通过剥离试验证明无菌取用的最大密封强度值。密封强度有多种试验方法，确

定一种方法并保持这种方法是很重要的。在试验装置中采用三种不同的尾部握持方法进行密封强度测试，可产生不同结果。确定取样部位同样重要。组合袋、卷材和密封设备供应商可以提供信息，帮助确定相关限值。

在医疗机构中，OQ 和 PQ 的包装抽样方案将不同于日常生产中的抽样方案。上述步骤旨在建立包装器械的过程能力，这需要更多数据来实现。OQ 和 PQ 结果可用于估计变异性，制定常规抽样方案。
[98]

附录 M

(资料性)

稳定性试验 (GB/T 19633.1-2015, 6.4) — 行业指南

M.1 在标识中标明货架有效期的包装系统需有稳定性数据证明无菌屏障系统密封和材料能够在规定时间内保持足够稳定,以保持完整性。密封强度可以通过拉伸(剥离)或胀破试验来评估。可对无菌屏障系统材料的几个关键特性进行测试,例如抗张强度、延伸率、穿孔和抗撕裂、屏障特性等(见 5.3)。

M.2 GB/T19633.1 要求稳定性试验采用实时老化方案来进行。在得到实时老化测试结果前,通常采用加速老化稳定性试验数据。当准备稳定性试验无菌屏障系统样品时,需将与加速老化同样数量的样品进行组装、灭菌,并放入实时老化仓库中。老化样品的测试间隔通常小于无菌屏障系统标签标明的结束日期,特别是在评估稳定性数据有限或者没有稳定性数据的新材料时。

M.3 YY/T 0681.1 为加速老化条件开发提供了重要指南,并讨论了选择不超过无菌屏障系统材料限值的老化温度的重要性。该标准还讨论了稳定性试验与包装系统性能试验的分离,并进一步指出无菌屏障系统稳定性样品中不需要包括医疗器械产品。

M.4 可以从加速老化或实时老化试验获得合格/不合格数据。然而,加速老化温度可以对材料和无菌屏障系统产生现实世界不存在的极端挑战,从而对失败产生错误的解读。在确定老化温度和可接受准则时需严格评估。用户可以寻找材料和密封的变化趋势,这些变化可能随时间的推移影响无菌屏障完整性。例如,若趋势是明显的变差,则材料可能不适合使用。可以根据处理、配送和贮存过程中的风险水平和紧急程度决定是否使用候选材料和无菌屏障系统,并说明理由。

M.5 GB/T 19633.1 明确说明了无菌屏障系统稳定性试验与包装系统性能试验的区别,需分别对待。该标准并不排除用户进行组合测试,但对测试样品施加不切实际的压力,可能导致在正常贮存和配送期间不会出现的故障。不应将稳定性试验和包装系统性能试验合并的几个原因如下:

- a) GB/T 19633.1 认为无菌状态的丧失与事件相关,与时间无关。此类事件发生在医疗器械产品的处理、贮存和配送过程中,并且具有灾难性;
- b) 将稳定性试验和设计性能测试相结合,可能使包装系统暴露于超出正常配送环境的条件和压力下。例如,加速老化通常使无菌屏障系统样品长时间(几个月)暴露在持续升高的温度($\geq 55^{\circ}\text{C}$)下。在性能测试期间,保护性包装性能可以被明显地削弱从而导致测试失败;
- c) 若老化后包装系统或无菌屏障系统性能测试时出现失败,很难确定根本原因,是老化(时间)的问题还是包装设计性能问题(事件)?

附 录 N

(资料性)

互联网使用 — 行业和医疗机构指南

互联网已经成为医疗器械及其相关的专业人员查找信息的重要工具。由于网址不断变化，最好的工具是使用搜索引擎。搜索“(国家)医疗器械法规”可以产生大量链接。通常还提供其他语言的法规翻译链接。

附 录 0

(资料性)

试验方法确认 — 行业指南

0.1 GB/T 19633.1-2015 和 GB/T 19633.2-2015 第 4 章规定所有试验方法需得到确认。已通过多种方式解释试验方法确认。附录 Q 将为试验方法确认提供指南。

0.2 可以使用已经通过正式实验室间研究 (ILS, 也称为循环研究) 的试验方法, 因为 ILS 将始终向用户说明试验方法的可重复性和再现性。重复性是衡量实验室内变化的指标, 这取决于操作人员、测试仪器、时间变化等因素。再现性是衡量实验室间差异的指标。在许多情况下, ILS 可以向用户说明试验方法的灵敏度, 即试验方法的检出限。ILS 还可以说明试验方法的稳定性。所有这些都表明试验方法可以被确认, 但是需要注意的是, 若没有额外的措施, 则在新的实验室中没有被确认。

0.3 在实验室采用通过 ILS 的试验方法时, 需要证明试验方法的效果与 ILS 相当。通常, ILS 测试报告需使用不同材料的样品, 并在试验方法结果范围内产生测量值。这些样品未在 ILS 中进行规定, 业内人员通常可以决定样品的选择。因此, 可以通过有限的内部研究确定实验室内的可重复性。本研究可能考虑多名操作人员或多台仪器等因素。需要记录本项确认研究的结果 (GB/T 19633.1-2015, 4.4.1)。合适的接收标准是内部可重复性不宜低于 ILS 再现性 (GB/T 19633.1-2015, 4.4.2)。

0.4 无需证明试验方法的灵敏度与 ILS 确定的灵敏度相同。若实验室的灵敏度是 ILS 灵敏度范围的子集, 可以通过记录实验室的灵敏度来实现。例如, 若实验室仅对 20 至 50 范围内的材料进行静水压测试, 那么无需确认试验方法的值低于 15 且高于 60。但是, 需要注意这个限制, 若受试样品高于或低于规定限值, 那么必须新的范围内确认试验方法。

0.5 有许多可接受的试验方法未经过 ILS 研究。这些方法可能来自科学文献、国家标准方法或由实验室开发。需要重点关注以下方面: 证明目标属性已被实际测量; 确定灵敏度和准确度足以测量指定值范围内的预期属性; 确定试验方法的可重复性。可通过精心设计的实验来确定。同样, 需要记录该实验的结果 (GB/T 19633.1-2015, 4.4.1)。

0.6 综上所述, 在实验室确认试验方法需要通过实验证明试验方法符合预期, 并且实验室内表现出可重复性。若没有这个确认步骤, 用户将无法确定收集的数据是否合适。

附录 P

(资料性)

合同包装商的使用 — 行业和医疗机构指南

P.1 概述

合同包装商（有时也称为合同制造商或外部制造商）是为待灭菌或已灭菌医疗器械提供包装服务的供应商。这些供应商为医疗器械公司提供服务，满足医疗器械公司包装医疗器械所需的额外专业知识、技能或能力，或者出于经济原因希望外包包装需求。

P.2 合同包装商的职能

合同包装商可履行以下一个或多个职能：

- a) 完整的最终包装系统设计、开发和确认；
- b) 将所提供的医疗器械包装在无菌屏障系统、保护性包装和/或整个包装系统中；
- c) 采购符合合同包装商或医疗器械制造商要求的材料和部件；
- d) 对包装后的医疗器械最终灭菌或转包灭菌。

P.3 职责

合同包装商需遵守与医疗器械制造商相同的生产质量管理规范（cGMP）以及法规和质量管理体系要求，包括 GB/T 19633.1 和 GB/T 19633.2。

医疗器械制造商（作为客户）需确保合同包装商满足与其自行包装医疗器械时相同的条件。这包括设计控制、质量管理体系、包装系统、过程确认以及适用的灭菌确认。监管部门批准的医疗器械制造商需要承担最终责任。

附录 Q

(资料性)

过程参数建立指南 — 行业指南

Q.1 概述

附录 Q 适用于预成型无菌屏障系统和无菌屏障系统制造商。

在预期制造条件下，通过关键工艺参数（包括范围和公差）保证产品满足规定的要求。使用有效的统计技术建立参数。可使用的工具包括：

- FMEA（失效模式和效应分析）；
- DOE（实验设计）；
- 热密封曲线分析；
- 外观属性。

Q.2 示例：托盘成型和封合

Q.2.1 FMEA（失效模式和效应分析）

失效模式和效应分析是研究故障的一种系统性方法，可用于产品开发和过程控制。根据过去对相似产品或过程的经验，确定潜在故障模式的严重度和发生概率。在产品开发时，可用于成型、装载、密封和包装过程的各阶段建立设备的过程参数，也是附录 K 中的一种风险分析工具。

这个过程包括以下阶段：

- 确定导致产品拒收的缺陷（故障模式）；
- 确定故障原因及概率；
- 确定每种故障模式的后果；
- 对每种故障模式的严重度、发生概率和探测度进行分级；
- 确定当前控制措施和故障检出概率；
- 使用 Q.1 计算每种故障模式的风险优先指数（RPN）：

$$\text{RPN} = \text{严重度} \times \text{发生概率} \times \text{探测度} \dots\dots\dots (\text{Q.1})$$

- 降低 RPN 的建议措施。

故障模式和影响分析示例见表 Q.1。

表 Q.1 FMEA 示例

过程	功能	故障模式	故障结果	严重度	原因	发生概率	当前控制措施	探测度	RPN	措施
成型	托盘成型	成型不良；有针孔	损坏产品	10	机器设置错误	2	渗漏测试	2	40	
密封	热密材料	虚封	产品完整性	10	机器设置错误	1	渗漏测试	3	30	
密封	热密材料	密封区出现通道	产品完整性	10	材料有折痕	4	外观检查	3	120	
密封	热密材料	密封区出现通道	产品完整性	10	机器设置错误	4	渗漏测试	5	200	
密封	热密材料	斑点区星光	产品完整性	10	机器设置错误	3	外观检查	1	30	
条形码扫描	包装的信息录入	无法读取条形码	机器不运行	1	软件故障或打印质量差	1	机器不运行	1	1	

Q. 2.2 实验设计 (DOE)

实验设计用于确立最佳工艺参数窗口。或者是为了识别出确保能持续生产优质产品的工艺条件。在这个阶段获取的信息越详细，就越容易维持过程受控。

托盘成型和盖材热封需要考虑温度、压力和保压时间。在这两种情况下，必须识别出对无菌屏障系统产生最小影响的工艺条件范围。

例如，热封盖材时，生产出可接受的密封强度的过程条件：

- 不采用密封失效的过程条件；
- 生产出优质的密封；
- 显示密封强度的最小变化。

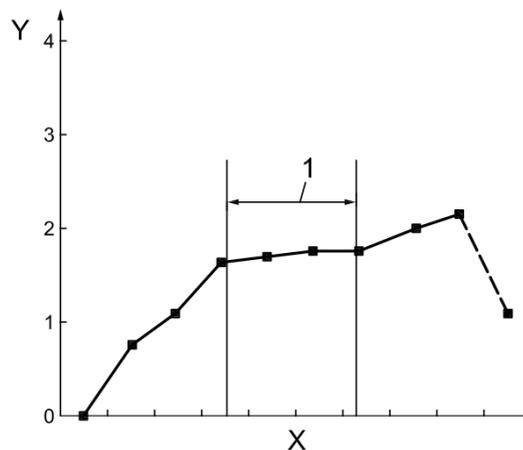
可进行多水平实验，从确定各种参数对密封影响的简单线性筛选研究到复杂二阶部分因子研究。通常通过简单的线性实验确定参数的重要性，然后再对中心点进行更复杂的研究，确保生成一个良好拟合数据的过程数学模型。温度通常是最重要的变量，其次是时间，而压力在很大范围内的影响相对较小。

用于确定最优热封条件的工具是：

- 热封曲线分析；
- 密封区域的外观转移评估；
- 热封曲线分析和外观转移评估组合；
- 过程能力的确定；
- 密封完整性；
- 密封质量（外观转移评估）。

Q. 2.3 热封曲线分析（过程范围评估）

热封曲线分析需要评估温度、压力和保压时间矩阵对密封强度的影响。各参数影响的曲线通常表明变化的压力和保压时间对密封强度的影响较小，因此当温度变化时压力和保压时间可以保持不变。然后，在密封强度符合规范时确定工艺参数范围。超出工艺参数范围的带有封合区域的无菌屏障系统仍需保持包装完整性，但密封区域可能出现轻微的外观缺陷（见图 Q.1）。



注：

- X——温度
- Y——密封强度
- 1——推荐过程范围

图 Q.1 最优工艺参数的热密封曲线

Q. 2.4 热封的外观评分法

对使用工艺参数上限和下限的密封区域外观缺陷分级。数值越高表示质量越好。例如：

a) 密封转移范围下限

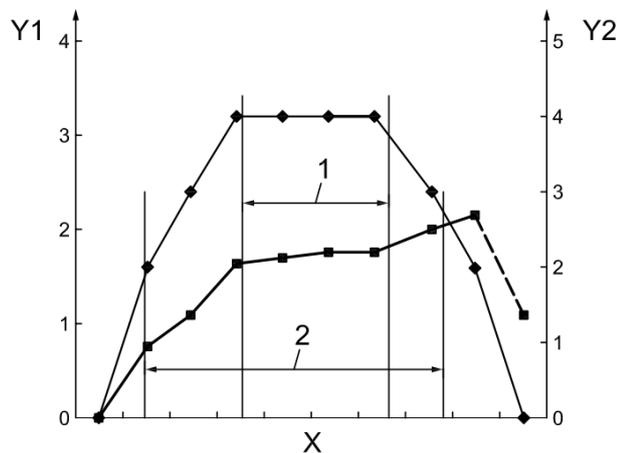
等级	缺陷
0	虚封
1	密封宽度小于规定值的 50%
2	> 25 %密封区域转移星光点
3	≤ 25 %密封区域转移星光点
4	密封宽度略低于规定值 密封区域转移有轻微星光点
5	密封转移良好

b) 密封转移范围上限

等级	缺陷
0	高分子材料有孔洞
1	高分子材料被焊接密封/固封 托盘封合边缘严重卷曲 高分子基材无纺布盖材严重透明 纸质盖材严重撕破
2	托盘封合边缘中度卷曲 高分子基材无纺布盖材中度透明 纸质盖材明显撕破
3	密封区域斑纹 纸质盖材出现中度的撕破
4	托盘封合边缘轻微卷曲 高分子基材无纺布盖材轻微透明 偶尔出现斑纹 纸质盖材出现轻微的撕破
5	密封转移良好

Q. 2. 5 整合热封曲线分析和外观评价评分

热封曲线分析结果与外观评价评分结果相组合，产生图 Q.2。



注：

X——温度

Y1——密封强度

Y2——密封区域外观质量

1——推荐的过程范围

2——推荐的规格限制

图 Q.2 密封强度、密封区域外观质量的随温度变化曲线

Q.2.6 确定过程能力

过程确认的目的是证实过程处于统计学控制下，能持续生产的在满足要求的产品。最佳实践是计算过程能力 Cp / Cpk:

若过程处在规格中心，则使用公式 (Q.2):

$$C_p = \frac{USL - LSL}{6\sigma} \dots\dots\dots (Q.2)$$

式中:

σ ——样本文件偏差

USL——规格上限

LSL——规格下限

若过程不在中心，则使用公式 (Q.3):

$$C_{pk} = \frac{CSL - X}{3\sigma} \dots\dots\dots (Q.3)$$

式中:

CSL ——最接近规格限

X ——过程平均值

Cp/Cpk——值指南见表 Q.2。

表 Q.2 CpK 值实例

	Cpk	Sigma 水平 (σ)	合格率	过程缺陷 (PPM)
	0.33	1	68.27 %	317311
	0.67	2	95.45 %	45500
	1.00	3	99.73 %	2700
目标	1.33	4	99.99 %	63
更好	1.67	5	99.9999 %	1
最好	2.00	6	99.999998 %	0.002

要使 Cp/CpK 最大化，需使过程变量最小，同时在合理范围内应使规格范围尽可能大。需对规格进行确认，或者应该在规格范围内保证密封的完整性，并且包装能够经受灭菌过程，并抵御运输、流通和贮存过程中的危险（源）。因此，必须充分了解特定材料和密封设备组合的工艺参数窗口。

若通过研究并未获得所需最小 Cpk，则需对该过程进行分析，需注意过度变化总是有原因的。为了查明造成过度变化的原因，可检查材料厚度变化、温度偏差、封合面的平整度以及温度控制器的过度波动。

在正式确认前，需使用足以代表预期变化情况的多批材料检查过程开发的稳定性。

附录 R

(资料性)

故障调查— 行业和医疗机构指南

R. 1 评估故障

R. 1.1 若在确认过程中发现候选包装材料或系统有缺陷,可通过几种方法解决这个问题。主要是通过缺陷分析确定原因或故障模式。可用于本项分析的工具包括:

- a) 显微分析;
- b) 聚合物分析;
- c) 手动操作。

R. 1.2 若方法证明无效,可通过几种问题解决方法确定根本原因,最后需制定纠正措施计划,以确保解决方案能够真正解决问题。

R. 2 确定缺陷来源

R. 2.1 在分析缺陷时,首先要确定导致问题的原因。缺陷可能由五个主要原因导致:

- 医疗器械;
- 过程;
- 包装系统;
- 人员;
- 环境。

R. 2.2 医疗器械引起的缺陷可能与医疗器械的重量或锐边有关。应重新组装有缺陷的无菌屏障系统和医疗器械,并注意以相同的方式放置,以便确定缺陷是否与形状或摩擦模式有关。必须重新组装整个包装系统配置,包括无菌屏障系统和保护性包装。通常单独无菌屏障系统或包装系统无法明确说明缺陷来源,但在重新堆叠已包装医疗器械时可通过视觉识别来源。

R. 2.3 过程引起的缺陷与设备有关——包括设备维护不充分。关键工艺参数的过度变化需在 IQ 阶段加以处理,但不应忽视其可能为根本原因。包装设备的尖锐毛刺、输送机的角钉和凸起、被磨损垫圈和不恰当机器维修都可能是根源,需要调查。设备引起的缺陷一般会重复出现,指向过程的特定部分。必须跟踪有缺陷的无菌屏障系统或包装系统至包装过程的特定位置。生产医疗器械的型腔、包装产线以及设备朝向都是重要的考虑因素。通过将有缺陷的无菌屏障系统或包装系统回到包装过程并回溯生产步骤,可以发现重要的相关性。

R. 2.4 与医疗器械或过程无关的缺陷可能与包装系统有关。需检查构造材料,确定所选材料是否符合穿孔、撕裂、磨损或任何其它特性要求见附录 A。需调查无菌屏障或包装系统制造中的缺陷,以确定缺陷是否发生在原材料进货检查前、生产设施内装卸期间或工厂装运后。需评估包装系统设计,包括重要的设计标准,例如尺寸、密封结构和保护性包装的配置。

R. 2.5 需考虑装填过程中引起的穿孔,装卸过程中产生的切口或磨损,以及错误装载配置。人为导致的缺陷通常很难解决,因为有时很难获得信息。必须与参与包装系统生产的人员进行交谈,询问实际发生的情况,还必须确定是否遵循标准操作方案和程序。

R. 2.6 环境引起的缺陷可能有许多不同来源。需要温度控制的设备周围有空气流动变化,可能导致模具和/或材料过热或低温。例如,空调周期性循环对热封压板的影响可能是一个难以解决的问题。在某些情况下,湿度或温度环境的极端波动或者长时间暴露于紫外线会导致缺陷,例如油墨或标签粘附问题,包装系统脆化或变色。

R. 3 化学和机械原因

R. 3.1 研究无菌屏障系统或包装系统的缺陷原因时,区分化学和机械原因是很重要的。

R. 3.2 化学原因可分为三类：

- a) 特定材料内部的化学变化（例如：因持续交联或滑移导致降解）；
- b) 包装材料与医疗器械之间的化学相互作用（例如：医疗器械或无菌屏障系统或包装系统析出增塑剂或添加剂，互相损害）；
- c) 保护性包装和无菌屏障系统之间的化学相互作用（例如：瓦楞材料或聚合物衬板的 BHT 抗氧化剂转移导致无菌屏障系统发黄）。化学原因是分子层面反应或变化导致的结果，例如包装材料被氧化或结晶。需检查材料添加剂（例如：热封涂层组分、纸张添加剂、爽滑剂、开口剂、加工助剂或污染物），确认其没有改变或者不会与包装系统或医疗器械相互作用造成缺陷。

R. 3.3 相反，需将机械失效（例如：挠曲开裂、穿孔、磨损和/或切割/剪切缺陷）与化学失效区分开来。与供应商讨论是确定历史失效原因的重要步骤。通常行业专家经验也是解决方案之一。

R. 3.4 重新组装整个包装系统是非常重要的。医疗器械和包装系统的重要几何形状应恢复原状。密封在无菌屏障系统中的医疗器械、无菌屏障系统相互碰撞以及底层医疗器械上的负荷都是可能造成失效的原因。应在整个事件进行调查时进行确认。为了更有效调查故障，通常需要拆除一个托盘的运输包装。可以结合振动测试或跌落测试进行。高速视频分析有助于了解缺陷发展情况。

R. 4 其他工具

R. 4.1 显微镜（立体显微镜、偏光显微镜或热台显微镜）是解决潜在原因的重要工具。提供三维观察的立体显微镜可以确定缺陷源于无菌屏障系统内部还是外部，从而为寻找真正原因提供可行方向。偏光显微镜可展现嵌入塑料薄膜中的其它不可见应力。这些应力可用于确定穿孔位置材料是否被拉伸、被推向特定方向。有助于区分弯曲裂纹、磨损和穿刺失效模式。热台显微镜具有在微观条件下熔化塑料薄膜的能力。可以加热嵌入的微粒，通过观察微粒的熔化温度来确定其为凝胶或外来污染物。小于光学显微镜（小于 5 微米）分辨率的缺陷可使用扫描电子显微镜（SEM）进行评估。

R. 4.2 测试聚合物的工具有很多，特别适用于确定高分子材料的变化。

- a) DSC：差示扫描量热法，DSC 可提供软化点的数据，除了帮助确定存在哪些材料外，还可提供熔点和分析结晶度差异；
- b) FTIR：红外光谱可确定存在的分子官能团，了解材料成分。表面 A.T.R.扫描有助于确定是否存在影响密封强度的爽滑剂或其他污染物；
- c) GC：气相色谱可提供有关残留溶剂、单体和增塑剂的信息；
- d) 其它物理试验方法，包括质量测量、耐磨性和磨损测试、密度和尺寸、疲劳和挠曲开裂、强度和刚度特性、粘附性和渗透性。还可采用更先进的实验室试验方法，包括高效液相色谱（HPLC）、凝胶渗透色谱（GPC）、原子吸收光谱（AAS）、原子发射光谱（AES）、质谱（MS）、螺旋探针分析、电子化学分析刺激（ESCA）和透射电子显微镜（TEM）。原材料供应商可帮助选择合适的试验方法。

R. 4.3 最后一种有效的“试验方法”是通过人工操作重现缺陷。此测试是尝试施加更大的力以重现缺陷模式。通过直接观察到的力对包装的影响，了解材料强度、包装系统设计和相互作用。人工操作测试可为探索提供方向。

R. 5 问题解决方法

若实验室试验方法没有找到问题根源，可使用工艺流程图、生产线调查、实验设计、鱼骨图以及所有可能变量的列表进行进一步调查。也可回溯 FMEA 文件（见附录 K）查找可能的问题根源。另外，仔细分析已发生的变化或者与其他已确认包装系统的区别可以提供下一步调查方向。准确描述问题、收集现有数据、识别和测试可能的根源，然后确定并验证解决方案，这些都很重要。总之，重现问题、实施纠正措施、然后进行测试以消除问题都十分重要。

附录 S

(资料性)

包装生产过程和包装系统设计可行性评估 — 行业指南

S.1 初始和全面的包装制造过程可行性评估

为 5.4.2.1 和 5.4.2.2 所选包装系统类型的初始和全面的包装制造过程进行可行性评估。典型考虑因素如下。还可使用合同包装商。有关合同包装商的指南见附录 P。

S.1.1 设计体积

主要出于设备成本考虑，通常小体积医疗器械使用预成型无菌屏障系统，大体积医疗器械使用预成型填充密封工艺包装。例外情况是现有成型填充密封设备有加工能力，见附录 Q。

S.1.2 设备/人员适用性

若已存在包装生产线，请评估是否有生产该设计体积的医疗器械的能力。

S.1.3 成本指南

若包装生产线具备生产该设计体积的医疗器械的能力，则计算培训相关人员、购买新工具以及验证包装系统的预计成本。若需要新生产线，则需计算新设备和附属要求（例如：空间、电力和压缩空气）、人员及其培训，以及确认包装生产线和特定包装系统的预计成本。

S.1.4 包装系统总成本

首先需要定义过程（5.5.2）。包括：

- a) 部件成本，包括在密封过程中产生的预期不合格品；
- b) 制造/密封成本，包括初始设备和运行成本；
- c) 直接劳动成本；
- d) 质量保证/工程和其他支持人员的费用；
- e) 任何额外标签或标记的费用；
- f) 特定类型无菌屏障系统所需的保护性包装成本，分摊到单个次级包装或更多包装上；
- g) 单个无菌屏障系统的灭菌成本。

考虑不同的包装系统体积或配置可能导致不同的灭菌过程利用率。

S.2 包装系统设计可行性评估

评估 5.4 所选包装系统的可行性。通常考虑因素如下：

注：可行性不是 GB/T 19633.1 或 GB/T 19633.2 的要求。本节用于评估包装系统的可行性。

S.2.1 包装系统设计可行性评估

S.2.1.1 是对整个包装系统的工程评估（可能只是样品），在本评估中，包装系统需要进行物理和气候应变以及应变后的测试分析。根据这项测试的结果确定包装设计。

S.2.1.2 应变后测试通常评估：

- a) 应变后的保护性包装、标签和标记的状态是否更改；
- b) 无菌屏障系统是否已装入医疗器械并保护其免受物理损坏；
- c) 无菌屏障系统与内容物之间可能有物理相互作用；
- d) 无菌屏障系统是否保持其微生物屏障特性。

S.2.1.3 本步骤不是全面验证，相关指南见附录 I “最终包装系统确认方案”。

S. 2.2 包装系统设计可行性计划

S. 2.2.1 制定计划，使用经验证的试验方法、规范、指南和实践，并形成文件。（GB/T 19633.1-2015, 6.3.2）。试验方法的更多信息见附录 A。

S. 2.2.2 测试计划需包括通过/未通过可接受准则。

S. 2.2.3 需对 5.6.3 所述最坏情况的样品进行无菌屏障系统测试（GB/T 19633.1-2015, 6.3.4）。

S. 2.2.4 样品暴露于物理或者动态和气候应变下，应变可以模拟预期配送、装卸和贮存环境中的应变（GB/T 19633.1-2015, 6.3.5）。

S. 2.3 最坏情况可行性条件

注：最坏情况的更多指南见附录 H。

为了进行有效的可行性评估，需要确定与包装系统相关因素的最坏情况。包括但不限于：

- a) 无菌屏障系统生产（密封参数等）；
- b) 灭菌（参数、循环次数等）：初步可行性测试时，可能无需对样品进行灭菌；
- c) 包装系统配置：需要了解医疗器械的销售方式、销售单元和测试单元。相同的医疗器械可以通过许多包装系统配置出售。例如：可作为单一医疗器械在有保护性包装的无菌屏障系统中出售，盒中提供必要标签和标记。也可以一盒 12 件出售，每盒中有 12 个带保护性包装的无菌屏障系统，并附所需标签和标记。还可以一盒 50 件出售，每盒中有 50 个带保护性包装的无菌屏障系统，并附所需标签和标记。也可能以托盘为销售单位；
- d) 运输配置：需要了解包装系统运送至客户的方式；在客户订单填写过程中确定包装系统是否是过度包装；
- e) 配送环境：需要了解包装系统运送至客户的方式。

S. 2.4 包装系统的合格/不合格过状态

S. 2.4.1 完成样品测试后，需要确定包装系统是否通过测试。

S. 2.4.2 若包装系统符合设计可行性计划中规定的所有合格/不合格可接受准则，则视为通过可行性测试。可以确认设计，并按预期运行。开始准备包装系统验证，通常在经验证制造过程中进行，如 5.7 所示。

S. 2.4.3 若包装系统不满足测试计划规定的各项可接受准则，则需确定并研究失效模式，并给出失效纠正措施，以及重新概念设计并重复可行性评估。有关确定失效模式和相关纠正措施的指南见附录 R。

参考文献

- [1] GB/T 450 纸和纸板 试样的采取及试样纵横向、正反面的测定
- [2] GB/T 12914 纸和纸板 抗张强度的测定 恒速拉伸发（20 mm/min）
- [3] YY/T 0316 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用
- [4] 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
- [5] GB/T 16886.7 医疗器械生物学评价 第7部分：环氧乙烷灭菌残留量
- [6] GB/T 19633.1-2015 最终灭菌医疗器械包装 第1部分：材料、无菌屏障系统和包装系统的要求
- [7] GB/T 19633.2-2015 最终灭菌医疗器械包装 第2部分：成形、密封和装配过程的确认的要求
- [8] GB 18279.1 医疗保健产品灭菌 环氧乙烷 第1部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制的要求
- [9] GB/T 18279.2 医疗保健产品灭菌 环氧乙烷 第2部分：GB 18279.1 应用指南
- [10] GB 18280.1 医疗保健产品灭菌 辐射 第1部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求
- [11] GB 18280.2 医疗保健产品灭菌 辐射 第2部分：建立灭菌剂量
- [12] GB/T 18280.3 医疗保健产品灭菌 辐射 第3部分：剂量测量指南
- [13] GB/T 19971-2015 医疗保健产品灭菌 术语
- [14] GB 16174.1 手术植入物 有源植入式医疗器械 第1部分：安全、标记和制造商所提供信息的通用要求
- [15] GB 16174.2 手术植入物 有源植入式医疗器械 第2部分：心脏起搏器
- [16] ISO 15747 Plastic containers for intravenous injections
- [17] GB 18278.1 医疗保健产品灭菌 湿热 第1部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制
- [18] ISO/TS 17665-2, Sterilization of health care products — Moist heat — Part 2: Guidance on the application of ISO 17665-1
- [19] YY/T 1276 医疗器械干热灭菌过程的开发、确认和常规控制要求
- [20] GB/T 2828.1 计数抽样检验程序 第1部分：按接收质量限（AQL）检索的逐批检验抽样计划
- [21] YY/T 0698（所有部分）最终灭菌医疗器械包装材料
- [22] YY/T 0698.2 最终灭菌医疗器械包装材料 第2部分：灭菌包裹材料要求和试验方法
- [23] 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
- [24] 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
- [25] EN 13427 Packaging — Requirements for the use of European Standards in the field of packaging and packaging waste
- [26] EN 13428 Packaging — Requirements specific to manufacturing and composition — Prevention by source reduction
- [27] EN 13429 Packaging — Reuse
- [28] EN 13430 Packaging — Requirements for packaging recoverable by material recycling
- [29] EN 13431 Packaging — Requirements for packaging recoverable in the form of energy recovery, including specification of minimum inferior calorific value

[30] EN 13432 Packaging — Requirements for packaging recoverable through composting and biodegradation — Test scheme and evaluation criteria for the final acceptance of packaging

[31] GB 9706.1 医用电气设备 第1部分:基本安全和基本性能的通用要求

[32] GB/T 25102.13 电声学 助听器 第13部分:电磁兼容(EMC)

[33] YY/T 0681.14 无菌医疗器械包装试验方法 第14部分:透气包装材料湿性和干性微生物屏障试验

[34] DIN 58953-7 Sterilization — Sterile supply — Part 7: Use of sterilization paper, nonwoven wrapping material, textile materials, paper bags and sealable pouches and reels

[35] DIN 58953-8 Sterilization — Sterile supply — Part 8: Logistics of sterile medical devices

[36] YY/T 1402 医疗器械蒸汽灭菌过程挑战装置适用性的测试方法

[37] YY/T 1302.1 环氧乙烷灭菌的物理和微生物性能要求 第1部分:物理要求

[38] YY/T 1302.2 环氧乙烷灭菌的物理和微生物性能要求 第2部分:微生物要求

[39] YY/T 1263 适用于干热灭菌的医疗器械的材料评价

[40] YY/T 1264 适用于臭氧灭菌的医疗器械的材料评价

[41] YY/T 1265 适用于湿热灭菌的医疗器械的材料评价

[42] YY/T 1266 适用于过氧化氢灭菌的医疗器械的材料评价

[43] YY/T 1267 适用于环氧乙烷灭菌的医疗器械的材料评价

[44] YY/T 0884 适用于辐射灭菌的医疗保健产品的材料评价

[45] AAMI TIR19 Guidance for ISO 10993-7 Biological evaluation of medical devices—Part 7:

Ethylene oxide sterilization residuals

[46] AAMI TIR20 Parametric release for ethylene oxide sterilization

[47] YY/T 1268 环氧乙烷灭菌的产品追加和过程等效

[48] YY/T 1613 医疗器械辐照灭菌过程特征及控制要求

[49] GB/T 31995 医疗保健产品灭菌 辐射 证实选定的灭菌剂量 VD_{max} 方法

[50] YY/T 1608 医疗器械辐射灭菌 验证剂量实验和灭菌剂量审核的抽样方法

[51] ANSI/ASQ Z1.4 Sampling Procedures and Tables for Inspection by Attributes

[52] ANSI/ASQ Z1.9 Sampling Procedures and Tables for Inspection by Variables for Percent

Nonconforming

[53] ANSI/AAMI ST58 Chemical sterilization and high level disinfection in health care facilities

[54] ANSI/AAMI ST63 Sterilization of healthcare products: Requirements for the development, validation and routine control of an industrial sterilization process for medical devices — Dry heat

[55] GB/T 16841 能量为 300 keV~25MeV 电子束辐射加工装置剂量学导则

[56] ASTM D589 Standard test method for opacity of paper (15°diffuse illuminant A, 89% reflectance backing and paper backing)

[57] GB 13022 塑料 薄膜拉伸性能试验方法

[58] GB 2410 透明塑料透光率和雾度试验方法

[59] GB/T 9639.1 塑料薄膜和薄片 抗冲击性能试验方法 自由落镖法 第1部分:梯级法

[60] GB 10006 塑料薄膜和薄片摩擦系数测定方法

[61] ASTM D1922 Standard test method for propagation tear resistance of plastic film and thin sheeting by pendulum method

[62] GB/T 16578.1 耐撕裂性能的测定 第1部分:裤形撕裂法

[63] ASTM D2457 Standard test method for specular gloss of plastic films and solid plastics

[64] ASTM D3078 Standard test method for determination of leaks in flexible packaging by bubble emissio

- [65] GB/T 8809 塑料薄膜抗摆锤冲击试验方法
- [66] ASTM D3776 Standard test methods for mass per unit area (weight) of fabric
- [67] GB/T 19789 包装材料 塑料薄膜和薄片氧气透过性试验 库仑计检测法
- [68] YY/T 0681.15 无菌医疗器械包装试验方法 第 15 部分: 运输容器和系统的试验
- [79] ASTM D4321 Standard test method for package yield of plastic film
- [70] ASTM D4754 Standard test method for two-sided liquid extraction of plastic materials
- [71] ASTM D5264 Standard practice for abrasion resistance of printed materials by the Sutherland rub tester
- [72] ASTM F17 Standard terminology relating flexible barrier packaging
- [73] YY/T 0681.2 无菌医疗器械包装试验方法 第 2 部分: 软性屏障材料的密封强度
- [74] ASTM F372 Standard test method for water vapour transmission rate of flexible barrier materials
- [75] YY/T 0681.12 无菌医疗器械包装试验方法 第 12 部分: 软性屏障膜抗揉搓性
- [76] ASTM F904 Standard test method for comparison of bond strength or ply adhesion of similar laminates made from flexible materials
- [77] YY/T 0681.3 无菌医疗器械包装试验方法 第 3 部分: 无约束包装抗内压破坏
- [78] ASTM F1249 Standard test method for water vapour transmission rate through plastic film and sheeting
- [79] YY/T 0681.13 无菌医疗器械包装试验方法 第 13 部分: 软性屏障膜和复合膜抗慢速戳穿性
- [80] ASTM F1327 Standard terminology relating to barrier materials for medical packaging
- [81] YY/T 0681.11 无菌医疗器械包装试验方法 第 11 部分: 目力检测医用包装密封完整性
- [82] YY/T 0681.4 无菌医疗器械包装试验方法 第 4 部分: 染色液穿透法测定透气包装的密封泄漏
- [83] YY/T 0681.1 无菌医疗器械包装试验方法 第 1 部分: 加速老化试验指南
- [84] ASTM F2029 Standard practices for making heatseals for determination of heatsealability of flexible webs as measure by seal strength
- [85] YY/T 0681.9 无菌医疗器械包装试验方法 第 9 部分: 约束板内部气压法软包装密封胀破试验
- [86] YY/T 0681.5 无菌医疗器械包装试验方法 第 5 部分: 内压法检测粗大泄漏 (气泡法)
- [87] ASTM F2097 Standard Guide for Design and Evaluation of Primary Flexible Packaging for Medical Products
- [88] ASTM F2203 Standard test method for linear measurement using precision steel rule
- [89] YY/T 0681.8 无菌医疗器械包装试验方法 第 8 部分: 涂胶层重量的测定
- [90] YY/T 0681.6 无菌医疗器械包装试验方法 第 6 部分: 软包装材料上油墨和涂层抗化学性评价
- [91] ASTM F2251 Standard test method for thickness measurement of flexible packaging material
- [92] YY/T 0681.7 无菌医疗器械包装试验方法 第 7 部分: 用胶带评价软包装材料上油墨或涂层附着性
- [93] T/CAMDI 033-2020 医疗器械包装材料的生物学评价指南
- [94] YY/T 0681.16 无菌医疗器械包装试验方法 第 16 部分: 包装系统气候应变能力试验
- [95] IEST-STD-CC1246D Product Cleanliness Levels and Contamination Control Program
- [96] TAPPI Dirt estimation chart. Norcross (Ga.): TAPPI, 2000, Product code: 0109DIRT Norcross, GA
- [97] Dunkelberg H., MD; Schmelz, U., MD,. Determination of the Efficacy of Sterile Barrier Systems Against Microbial Challenges During Transport and Storage. Infect. Control Hosp. Epidemiol. 2009 February, 30 (2) p. 179

[98] Fotis N., & Bix L. Sample Size Selection Using a Margin of Error Approach. Medical Device and Diagnostic Industry. 2015 October, 28 (10) pp. 80-89

[99] Sterilization Packaging Manufacturers Council (SPMC), Sterile Packaging: The Facts of Shelf Life in Medical Device Developments, Medical Device Network, March 2015

[100] Berry and Kohn's Operating Room Technique, 9th Addition, 2000 by Nancymarie Fortunato

