



# 中华人民共和国国家标准

GB 18278—2000  
idt ISO 11134:1994

---

## 医疗保健产品灭菌 确认和常规控制要求 工业湿热灭菌

Sterilization of health care products—  
Requirements for validation and routine control—  
Industrial moist heat sterilization

2000-12-13 发布

2001-05-01 实施

---

国家质量技术监督局 发布

## 目 次

前言 .....	I
ISO 前言 .....	II
引言 .....	III
1 范围 .....	1
2 引用标准 .....	1
3 定义 .....	1
4 通则 .....	3
5 设备 .....	3
6 灭菌工艺的设定 .....	5
7 灭菌工艺的确认 .....	5
8 常规湿热灭菌 .....	6
附录 A(提示的附录) 工业湿热灭菌的确认和常规控制指南 .....	8
附录 B(提示的附录) 各种灭菌周期 .....	17
附录 C(提示的附录) 文献目录 .....	20

## 前 言

本标准的全部技术内容为强制性。

本标准等同采用国际标准 ISO 11134:1994《医疗保健产品灭菌——确认和常规控制要求——工业湿热灭菌》。

本标准的附录 A、附录 B 和附录 C 都是提示的附录。

本标准由国家药品监督管理局提出。

本标准由全国消毒技术与设备标准化技术委员会归口。

本标准起草单位：国家药品监督管理局广州医疗器械质量监督检验中心、山东新华医疗器械股份有限公司、江苏华菱集团医疗设备制造有限公司。

本标准主要起草人：梁飏、杨兆旭、莫富诚、陈远华。

## ISO 前言

ISO(国际标准化组织)是由各国标准化团体(ISO 成员团体)组成的世界性的联合会。制定国际标准的工作通常由 ISO 的技术委员会完成。各成员团体若对某技术委员会确立的标准项目感兴趣,均有权参加该委员会的工作。与 ISO 保持联系的各国际组织(官方的或非官方的)也可参加有关工作。在电工技术标准化方面,ISO 与国际电工委员会(IEC)保持密切合作关系。

由技术委员会正式通过的国际标准草案提交各成员团体表决,国际标准需取得至少 75%参加表决的成员团体的同意才能正式发布。

国际标准 ISO 11134 由 ISO/TC198 医疗保健产品灭菌(Sterilization of health care products)技术委员会制定。

该国际标准的附录 A、附录 B 和附录 C 仅供参考。

## 引 言

生产安全无菌的医疗保健产品,应注意产品性能、灭菌方法及其控制。本标准对医疗保健产品湿热灭菌生产管理规范(GMP)的基本要素进行了规定。

无菌产品应是一种无存活微生物的产品。即使在控制良好条件下制造出来的产品,在灭菌前亦均会带有微生物。按照定义,此类产品均属非无菌产品。灭菌处理的目的是,要杀灭这些非无菌产品上污染的微生物。

物理和化学因子对微生物的杀灭,均遵循指数法则。因此,无论所用的灭菌剂量大小或处理方法如何,均可计算出该条件下微生物的存活概率。

存活概率为产品上微生物数目、种类(菌种)、灭菌处理杀灭率的函数,在某些情况下,还与灭菌处理过程中微生物所处的环境有关。

因此,对被灭菌产品中的某件产品来说,难以绝对保证其无菌。但每件产品的带菌率可用数学推导出来。例如,概率 $10^{-6}$ 就是指某件产品带菌的可能性(概率)小于或等于百万分之一。

ISO 9000 系列标准规定了对医疗保健产品的设计、研制、生产、供应、安装和维修服务质量体系的要求。

ISO 9000 系列标准把医疗保健产品生产中的某些工艺称为“特殊工艺”,因为对其结果无法以产品检测或试验充分验证。灭菌工艺的能效无法通过产品检测或试验得到验证,故为特殊工艺之一例。此类工艺必须在使用前得到确认,并需进行常规监测,以及对设备进行维护,使之处于正常状态。

# 中华人民共和国国家标准

## 医疗保健产品灭菌 确认和常规控制要求 工业湿热灭菌

GB 18278—2000  
idt ISO 11134:1994

### Sterilization of health care products— Requirements for validation and routine control— Industrial moist heat sterilization

#### 1 范围

本标准规定了湿热灭菌工艺的设定、确认及常规灭菌的监控要求。

本标准涉及所有应用的湿热灭菌工艺,包括饱和蒸汽及空气-蒸汽混合气体,适用于所有工业生产和从事湿热灭菌工作者。虽然本标准未将非工业医疗保健部门的湿热灭菌明确地包括在内,但所列出的原则对其湿热灭菌大部分亦是有益的。

注1:若本标准的通则适用于药品灭菌时,则其他技术要求或管理要求亦可能适用。

本标准不包括质量保证体系,该体系必须控制所有生产阶段(包括灭菌工艺)。

#### 2 引用标准

下列标准所包含的条文,通过在本标准中引用而构成为本标准的条文。本标准出版时,所示版本均为有效。所有标准都会被修订,使用本标准的各方应探讨使用下列标准最新版本的可能性。

GB 4793.1—1995 测量、控制和试验室用电气设备的安全要求 第1部分:通用要求(idt IEC 1010-1:1990)

GB 18281.1—2000 医疗保健产品灭菌 生物指示物 第1部分:通则(idt ISO 11138-1:1994)

GB/T 19001—1994 质量体系 设计、开发、生产、安装和服务的质量保证模式(idt ISO 9001:1994)

GB/T 19002—1994 质量体系 生产、安装和服务的质量保证模式(idt ISO 9002:1994)

GB/T 19003—1994 质量体系 最终检验和试验的质量保证模式(idt ISO 9003:1994)

IEC 1010-2-041:1995 测量、控制和试验室用电气设备的安全要求 第2-041部分:使用蒸汽处理医用材料并供试验室使用的压力灭菌器专用要求

#### 3 定义

本标准采用下列定义。

##### 3.1 空气-蒸汽混合气体 air-steam mixture

灭菌用的空气与饱和蒸汽均匀混合气体。

注2:空气系用于平衡密封容器内产生的超过饱和蒸汽的压力。

##### 3.2 生物负载 bioburden

原材料、部件、成品与(或)包装等物品上所带有存活微生物的总数。

##### 3.3 合格证书 certification

作为产品(出厂)放行确认程序中最后审查与批准的证书。

3.4 *D* 值 *D* value

为使某一微生物的数量在规定条件下,减少 1 个数量级或 90%所需的作用时间。

3.5 电动机械控制系统 electromechanical control

应用机械手段(例如凸轮或穿孔卡)定时触发电控信号的控制系统。

3.6 环境控制 environmental controls

建立在产品生产区域内用于控制生物负载的体系。

注 3:这可包括空气过滤器、液体过滤器,表面消毒,人员服装及各种行政管理措施。

3.7 *F* 值 *F* value

热力灭菌法对微生物灭活能力的度量值。

3.8  $F_0$  值  $F_0$  value

$z$  值为 10 K、 $D$  值为 1 min 时,在 121.1℃(250°F)下计算出的  $F$  值。

3.9 结构材料 materials of construction

灭菌设备中所用的材料。

3.10 微生物监测器材 microbiological challenge

生物指示物,生物指示试验包,或接种已知数量微生物用于测试灭菌周期的制品。

3.11 湿热 moist heat

由液态水或加压蒸汽所产生的热。

3.12 湿热灭菌 moist heat sterilization

利用湿热生产无菌产品的工艺。

3.13 内层包装 primary packaging

产品包装系统中的一部分,用以保持产品无菌状态。

3.14 灭菌工艺杀灭力 process lethality

灭菌工艺对微生物的杀灭能力。

注 4:可通过测定微生物死亡,或通过规定和测定某些必要物理参数确定。

3.15 产品承载装置 product carrier system

用于盛放产品及其包装进行灭菌的装置。

注 5:承载装置应可保护产品免遭损坏并使之与灭菌因子均匀接触。

3.16 试运行 commissioning

在设备按技术要求提供和安装后,根据使用说明书操作证明其功能在规定范围之内,并进行了书面记录。

3.17 再次试运行 recommissioning

为再次证实灭菌工艺安全可靠所进行的部分或全部试运行试验。

3.18 再次确认 revalidation

为再次证实灭菌工艺安全可靠所进行的部分或全部认证试验。

3.19 饱和蒸汽 saturated steam

相当于原液体沸点温度的水蒸气。

3.20 模拟产品载荷 simulated product load

用来代替实际产品的载荷,该载荷应与灭菌工艺能力相当或略超过。

3.21 无菌 sterile

无存活微生物的状态。

注 6:实际上,无微生物存在的绝对提法无法证实(见“灭菌”一词的说明)。

3.22 灭菌 sterilization

经确认使产品无存活微生物的处理。

注7:在灭菌加工中,微生物的死亡规律用指数函数表示。因此,任何单件产品上微生物的存在可用概率表示。概率可减少到很低,但不可能到零。

### 3.23 灭菌周期 sterilization cycle

在灭菌器内所进行的各运行阶段的自动程序。

### 3.24 灭菌工艺的设定 sterilization process development

设定一个可重复的工艺,使产品灭菌达到规定的非无菌件概率,而又不损害产品的研究。

### 3.25 确认 validation

为设定可持续生产符合预定技术规格产品的工艺,对获得的结果进行记录和整理的书面程序。

注8:确认包括三方面的工作——试运行,工艺规范验证和性能鉴定。

### 3.26 $z$ 值 $z$ value

使  $D$  值变化 1 个数量级所需调整温度的度数。

## 4 通则

### 4.1 职责和人员培训

湿热灭菌器的安装和维护、湿热灭菌的常规控制和确认,以及已灭菌产品的放行,必须选派由 GB/T 19001 或 GB/T 19002 标准中所规定的人员负责。

### 4.2 产品条件

产品的设计必须在经过对该产品所规定最多次数的灭菌后,仍符合其技术规格和安全要求。若灭菌前需做某种处理(例如清洗),该种处理亦必须作为再次灭菌步骤中的一部分予以确认。所设计的产品及选用的材料,必须能适应灭菌周期灭菌柜室内环境的变化。

### 4.3 包装条件

#### 4.3.1 概述

包装至少必须由一层内包装和一层外包装组成。

灭菌时若兼有内、外包装,两者均必须在灭菌后仍符合所要求的规格。

#### 4.3.2 包装的通透性

包装必须允许产品内部空气排出并让蒸汽透入。对非通透性包装(例如装有药液的小玻璃瓶)也可通过热力传导达到灭菌条件。

## 5 设备

### 5.1 文件

#### 5.1.1 标识

每部灭菌装置必须有一个或多个铭牌,永久固定和加以标示。并应以与用户商定使用的语种标明下列内容:

- a) 生产厂名称和地址;
- b) 序号或其他标记单位;
- c) 灭菌柜室设计压力和最高工作温度;
- d) 夹套额定压力(若适用);
- e) 检测部门印记和容器商标;
- f) 容器竣工日期;
- g) 符合我国其他法规要求的标识。

#### 5.1.2 安全

必须备有文件证明,灭菌装置符合 GB 4793.1 和 IEC 1010-2 及其他标准,或我国适用法规中规定



的安全要求。

### 5.1.3 使用手册和说明书

对每一台已鉴定的灭菌器,应以与用户商定使用的语种提供下列资料:

- a) 足以保证灭菌装置操作安全有效的安装指导;
- b) 暴露于灭菌因子下或偶然会接触到制品的各种结构材料一览表;
- c) 安全有效的操作指南,包括灭菌器耐温和耐压的极限,以及安全注意事项;
- d) 常规预防性保养的指南及日程表;
- e) 修理手册,包括推荐的更换部件一览表;
- f) 灭菌柜室的详细结构和元件图,管道和控制系统的示意图,推荐的安装图。以表格方式对所有重要组成部分的零部件加以说明;
- g) 操作和维护设备控制系统(见 5.2.6)所必需的程控逻辑和(或)软件的文件。所有提供的软件均必须附有出厂放行及复检级别的确认证明。

### 5.1.4 其他资料

对湿热灭菌器的技术要求,包括对其安装和安装试验的书面材料。

## 5.2 灭菌器性能、公用系统、部件、附件和控制装置

### 5.2.1 性能

用于处理医疗保健产品的湿热灭菌装置,必须符合我国规定灭菌设备性能的法规或标准。

### 5.2.2 公用系统

5.2.2.1 对蒸汽的纯度和质量必须作出规定,并证明其所适用的范围。

5.2.2.2 灭菌柜室所用压缩空气的纯度必须不得影响产品的安全性能。

5.2.2.3 对透气包装的产品,为消除真空而进入灭菌柜室的外界空气必须先通过微生物滤器。

5.2.2.4 对灭菌器用于直接冷却产品的水必须作出规定,并验证是否符合产品工艺设定中规定的要求,必须形成书面文件。

5.2.2.5 供应给灭菌系统的电源,必须符合生产厂的技术规格。

### 5.2.3 部件

灭菌系统结构中采用的材料和部件必须经过筛选,以尽可能减少潜在的微生物污染或化学污染。

### 5.2.4 附件

灭菌柜室内专用于盛放产品的装置,必须便于蒸汽均匀穿透和(或)热力传导。承载装置亦必须便于排放冷凝水和(或)冷却水,防止产品和载物受损。

### 5.2.5 控制装置和记录装置

对下列灭菌工艺参数必须自动控制并记录:

- a) 温度;
- b) 时间;
- c) 压力;
- e) 温度和压力的变化速率(如是保持产品完好性所必须)。

记录器和程序控制系统必须互不依赖,并当控制条件与记录间的差异超过规定极限值时,能发出报警。

### 5.2.6 程序控制

灭菌工艺控制,不论是通过微机或电动机械方式,均须经确认。对书面控制程序必须按一定步骤进行评价,其目的在于证明程序逻辑在工艺模拟条件下和在实际使用灭菌器情况下都是正确的。其后,所做的任何更改,均同样需要以书面文件评估是否需再次确认,并须经用户同意。

## 5.3 仪表性能

### 5.3.1 仪表的精确度

5.3.1.1 供确认用的仪表的精确度,必须高于控制器和记录器的精确度。

5.3.1.2 温度和压力的传感器,必须保证在维持其精确度状态下进行选定、安装和使用。

### 5.3.2 校准的标准

必须规定用于校准灭菌工艺测量仪表的标准精确度,其校准应溯源到GB/T 19001标准规定的国家基准标准。

### 5.3.3 灭菌器基准仪表

灭菌器必须配备单独一套测量装置,以检验灭菌周期内控制仪表所测数值是否均在额定的温度和压力极限范围之内。

### 5.3.4 校准程序

对用于灭菌周期确认和常规控制的所有控制、显示和记录仪表的校准,必须建立一套有效的方法并与档案一并保存。该方法应符合GB/T 19001和GB/T 19002标准的要求,用于确认的仪表还应符合GB/T 19003标准的要求。

## 5.4 维护

5.4.1 灭菌器必须根据明文规定的预防性检修计划进行维护。

5.4.2 负责维护的人员必须具有证件,证明经过良好技能训练,能胜任维护特定灭菌器任务。

5.4.3 对每项计划维护工作的步骤及其进行的频度,均必须做明文规定。

5.4.4 计划中或计划外的维护工作,在令人满意地完成并做记录之前,不得使用灭菌器处理医疗保健产品。

5.4.5 维护记录必须保存在设备档案中。

5.4.6 维护的计划、步骤和记录,必须指定专人定期检查。

## 6 灭菌工艺的设定

6.1 除非产品有特殊要求,灭菌宜采用饱和蒸汽。采用其他方法(如空气-蒸汽混合气体)时,必须证明灭菌柜室内所形成的环境具有可重复性。

采用空气-蒸汽混合气体时,必须在灭菌的有效循环中呈均匀热介质下进行。如利用空气-蒸汽混合气体并需要蒸汽穿透,则循环系统必须使被灭菌载荷物内形成均匀的空气-蒸汽混合气体。

6.2 灭菌周期必须设计得能在常规加工工艺中具有可重复性。

6.3 对新设定的湿热灭菌周期,必须证实其处理的产品业已达到灭菌要求。

6.4 任何产品灭菌后在灭菌地点处理或存放,均不得对其质量造成损害。

6.5 对带菌产品概率的设定,必须以该无菌医疗保健产品所含存活微生物的概率低到足以能按其预定用途安全使用。

6.6 使用测试微生物时,须以灭菌工艺为基准进行选择,并应符合GB 18281.1—ISO 11138-1标准的要求。

6.7 在灭菌周期设定过程中测得的数据,必须能证明已达到所要求的生物负载存活概率。

6.8 对于以生物负载为依据的各种灭菌方法,必须设一灭菌前生物负载数量与抗力的测定程序。

## 7 灭菌工艺的确认

7.1 对确认程序必须采用一项与GB/T 19002标准原则相符的认可预案进行。

7.2 每一个制造出来的灭菌器装配后,均必须试运行。对新的产品和新的灭菌设备或灭菌工艺条件,必须进行确认。

7.3 必须委派有经验的人员进行确认。

7.4 对灭菌工艺的确认,必须包括各系统的试运行、性能鉴定和取得合格证。

7.4.1 试运行必须包括:

- a) 证明性能与设计的规格相符；
- b) 设备的全套技术文件齐全(见 5.1.3)；
- c) 证明公用系统的质量和符合能力要求；
- d) 操作和测试设备的校准；
- e) 测定运行时对空气的排除效率(需要时)。

#### 7.4.2 性能鉴定必须包括下列内容：

- a) 灭菌工艺具有可重复性(须通过足够数量的周期)；
- b) 整个灭菌柜室及被灭菌物品中的均匀性在规定范围内(须通过足够数量的周期和传感器)；
- c) 显示控制参数与被灭菌物品参数间的关系；
- d) 根据已发表的文献及进行的研究所得数据,显示物理参数与微生物杀灭之间的关连；
- e) 对最大装载量和最小装载量两者(或指定的混合制品)的兼容性；
- f) 若采用模拟产品装载测试,必须证明其对实际的产品的代表性；
- g) 证明拟反复使用的符合要求的装载物,在再次使用前已恢复到规定的状态；
- h) 证明产品和包装经灭菌或需要再次灭菌后,仍符合规定的技术规格。

7.4.3 在性能鉴定及再鉴定中,必须对使用温度传感器的数量作出规定。提供书面证明,证实该数量已达到工艺设定有关技术要求的测试方法所需。

7.4.4 在序列试验的每次试验前后,均必须对所用温度测量装置进行校正。

7.5 完成确认时,必须列出所得数据,进行正式评价,并给予是否认可的结论。

7.6 对灭菌器进行可能影响功效的大修后,必须进行再次确认。此外,每使用 12 个月,亦必须至少再确认一次。

7.7 对再次确认、审查以及改变灭菌工艺、灭菌装置(硬件和软件)、产品或包装等步骤,必须做明文规定。其中应包括指定需重复确认部分的必要性与范围。

当设备或控制装置有变动时必须做评估,以证实其对物品的灭菌条件与原鉴定合格条件基本一致。

## 8 常规湿热灭菌

### 8.1 蒸汽灭菌工艺控制

8.1.1 监测每个生产周期的仪器的精确度和可靠性必须定期校正,使之符合要求。

8.1.2 明文规定日常监测灭菌周期的步骤。

8.1.3 每个灭菌周期必须保存有下列记录：

- a) 日期；
- b) 灭菌器的标识；
- c) 周期的类别；
- d) 操作人员职务及签字；
- e) 周期开始时间(实时)；
- f) 整个周期灭菌柜室压力；
- g) 整个周期灭菌柜室温度；
- h) 关键工艺参数计时。

### 8.2 变动的控制

有关灭菌方法的文件必须到位,以保证设备、工艺或材料不致发生可影响灭菌效果的变化。若发生此类变化,则必须对新的灭菌周期进行确认。对未违反规范操作而产生的灭菌工艺故障,必须进行检查,以确定是否需再次鉴定。

### 8.3 定期检验

灭菌器应根据明文规定的计划做定期检验。

#### 8.4 微生物学检验

若灭菌周期的效力是以产品生物负载为依据进行分析或计算,则:

- a) 对测定或计算生物负载的方法必须进行确认并做明文规定;
- b) 必须规定保证生物负载不超过额定极限的方法;
- c) 按明文规定的频率及原理,必须对产品生物负载进行持续性监测。

#### 8.5 已灭菌产品的放行

常规灭菌过程中,监测所得工艺参数在确认范围内的产品才能放行。必须使用可区分已灭菌处理物品和未经灭菌处理物品的系统。必须委派专人负责对灭菌后产品的放行。

#### 8.6 操作检查

生产及质量控制的步骤和记录,必须至少每年根据GB/T 19001标准检查一次。未直接参与上述步骤的主管人员,必须保证通过鉴定试验制定的工艺规范得到实施并保持有效。

#### 8.7 改正措施

有关改正措施的明文规定和方法,应与GB/T 19001标准相符。在操作、检查、校准或维护过程中发现任何偏离规范或规定方法时,必须由指定人员重新审查,以决定采取适当的改正步骤和措施。

#### 8.8 记录

必须按GB/T 19001标准规定,做出产品已经按所有规范进行灭菌的记录,并保存。

附录 A

(提示的附录)

工业湿热灭菌的确认和常规控制指南

注 9:本附录中各条款为本标准正文中相应条款的实施指南。

A1 范围

无指南提供。

A2 引用标准

无指南提供。

A3 定义

无指南提供。

A4 通则

A4.1 职责和人员培训

无指南提供。

A4.2 产品条件

A4.2.1 产品设计

采用湿热对医疗保健产品灭菌时,产品应:

- a) 可耐受潮湿和在规定范围内的较高温度和压力;
- b) 便于灭菌因子与所有被灭菌的表面相接触;
- c) 贮存得当时,应保持无菌(指需达到无菌的部分)。

产品设计时,对上述各点均需加以考虑。设计上哪怕是很简单的更改,即使不影响产品的性能,但却可能妨碍灭菌及确认两方面问题的解决。

如未考虑上述因素,或必要时在确认之前,设计上不应做任何更改。

A4.2.2 材料选择

选材时,必须考虑对湿热灭菌所固有物理应力的承受能力。对某些材料,尚需考虑其是否易于透过空气和蒸汽。为保证生产所用的材料与经确认的产品质地相同,应规定方法并予以实施。往往某一方面质量的改良,会导致对另一方面质量的消极作用,因此,任何更改均须进行再次确认。

A4.3 包装条件

对包装所需的考虑,与产品设计(见 A4.2.1)和材料选择(见 A4.2.2)两者相同。而且,为对无菌产品的妥善运输和贮存,包装的设计还应满足产品有效期的规定。此外,产品及其包装应能经受灭菌周期过程中温度和压力的变化。

包装的设计不应少于两层,包括:

- a) 包有产品的内包装,或产品本身,只对其内部考虑是否无菌(如导管的液体通道)。

注 10:对作用是保持产品内部无菌的接头和封闭塞,至少应按照与内包装材料相同的标准来设计和确认。

注 11:内包装可能由不止一层(材料)组成,以保证产品在去除外层包装到达使用者手里时,仅染有极少的微粒和微生物。

- b) 包在一层或多层内包装外面的外包装,其作用是方便用户妥善保存和内部传递。

- c) 运输包装的作用是保护产品及内层和外层包装不致在外运中受损。

无菌产品的整个包装结构,应具有上述内包装、外包装和运输包装的作用。至于带有无菌液体管道

产品的包装,则至少应具有外包装和运输包装的作用。同时,所有包装结构应当结实可靠,在预定的装卸和发货过程中足以保护产品不至破损。

灭菌时,产品至少应装在内包装内;而将产品再装入外包装或运输包装中进行灭菌,亦属常见。

适合于灭菌的优良包装的性能,往往与最佳保护产品所需性能相互矛盾。对此,只能在包装材料的选择以及灭菌前和灭菌过程中产品所需包装程度二者间进行取舍。

对于合同规定的灭菌,可考虑在灭菌前运输过程中采用临时性的第二层甚至第三层包装。

## A5 设备

### A5.1 文件

#### A5.1.1 标识

无指南提供。

#### A5.1.2 安全

应当有说明书提示用户注意使用设备时的潜在危险。

包括压力容器在内的整个设备,应符合 GB 4793.1 和 IEC 1010-2 标准的要求,还应符合我国的国家安全规程。

应配备有下列安全功能的装置:

- a) 保证灭菌系统在柜室门关上、密闭及锁紧之前该系统不会意外启动的装置;
- b) 防止灭菌柜室加压时其门处于非密闭状态的装置;
- c) 除非显示表明处于故障状态,否则只有在灭菌周期结束后,灭菌器的门才能处于非密闭、非锁紧及打开的状态;
- d) 当在自动周期出故障时,能让灭菌柜室回复到常压状态,并可打开装放物品的门的装置;
- e) 若装放或取出物品,或进行维护操作时需进入灭菌柜室,应装设可将锁闭的门打开的装置,而且保证操作人员须在进入灭菌柜室前把钥匙取出和保管。此外,还应装设可从灭菌柜室内部紧急停止运转的装置。

#### A5.1.3 使用手册和说明书

应具备有资料,供买主做好安装准备,并便于其装配和操作灭菌器系统以及进行日常的维护。

##### A5.1.3.1 安装说明书应包括:

- a) 灭菌器装置的整体尺寸和重量;
- b) 电源类型、电压、电频率和电功率;
- c) 蒸汽、水和压缩空气的流量和压力;
- d) 噪声。

##### A5.1.3.2 设备安全有效操作的说明书应包括:

- a) 应用范围、载荷类型、包装种类;
- b) 容积;
- c) 适用的各种灭菌周期的说明;
- d) 各控制装置和显示装置的说明;
- e) 安全装置的说明;
- f) 安全说明书;
- g) 故障处理的说明书。

##### A5.1.3.3 维护说明书应包括:

- a) 维护步骤;
- b) 推荐的维护周期或时间表;
- c) 电路图和线路图;

d) 液压示意图和线路图；

e) 备用部件清单；

f) 安全措施。

A5.1.3.4 操作和维持设备控制系统(或其他采用的软件)所必需的程控逻辑线路和(或)软件,应有文字说明并附有确认证明。可根据 GB/T 19000 系列相应标准的要求,由具有独立法律地位的团体或软件生产厂家进行确认。

#### A5.1.4 安装

灭菌器按预定用途安装到位后,应进行一系列检查和试验。生产厂、供应商和买主应就检查和试验分担的责任达成协议。

### A5.2 灭菌器性能、公用系统、部件、附件和控制装置

#### A5.2.1 性能

灭菌器性能的检查,应按符合我国有关规程或标准的试验程序进行。

#### A5.2.2 公用系统

##### A5.2.2.1 蒸汽

灭菌器应设计为采用饱和蒸汽或预调的空气-蒸汽混合气体进行工作。采用饱和蒸汽时,蒸汽的干燥值应不低于 0.95,所含非可凝性气体不超过 3.5%(V/V),过热不超过 5℃。为保证连续性蒸汽的优良质量,在其冷凝时不得含有其量足以削弱灭菌处理、损坏灭菌器或损害产品的杂质。灭菌器减压阀前的蒸汽压力波动不得超过 10%,减压比不得大于 2:1。

##### A5.2.2.2 空气

A5.2.2.2.1 灭菌器应设计为采用压缩空气源进行工作,该压缩空气不含液态水,并滤除所有 5 μm 微粒,且大气含油量不超过 0.5 mg/m<sup>3</sup>。在使用点上,压缩空气应经过微生物滤器,滤器对大于 0.3 μm 微粒的过滤率应不少于 99.5%。

A5.2.2.2.2 工作周期内需直接把大气中的空气输入灭菌柜室内时,空气应经过滤器,滤器对大于 0.3 μm 微粒的过滤率应不少于 99.5%。

A5.2.2.2.3 对已密封的产品,输入灭菌柜室的空气不一定必须经微生物滤器。但可透性包装在真空、加热和加湿条件下可能会出现微生物侵入,这种情况在正常条件下是不会发生的。此外,当加热引起部件膨胀和(或)产品所含空气因冷却而引起内部出现真空时,正常密封的包装亦可能排出或吸入气体。

##### A5.2.2.3 水

供产生蒸汽和直接冷却用的水,均不得含有浓度达到可削弱灭菌处理、损坏灭菌器或损害被灭菌产品的杂质。表 A1 为有代表性的各种杂质的极限值。真空系统用水的质量应达到可饮用标准,其温度不得超过 15℃,硬度应小于或等于 0.2 m mol/L。

表 A1 接触产品和(或)产品包装的蒸汽和(或)水所含有代表性的各种杂质的极限值

杂质	极限值	杂质	极限值
蒸发残留物	≤15 mg/L	氯化物	≤3 mg/L
硅	≤2 mg/L	磷酸钙	≤0.5 mg/L
铁	≤0.2 mg/L	导电率	≤50 μS/cm
镉	≤0.005 mg/L	pH 值	6.5~8
铅	≤0.05 mg/L	外观	无色,清澈,无沉淀物
其他重金属	≤0.1 mg/L	硬度	≤0.1 m mol/L

##### A5.2.2.4 电源

灭菌器应设计为维持在通常的供电电压 $\pm 10\%$ 条件下进行工作。电源需装有同步分断装置,使电源线各相分别与网电源相连,并分别装有保险装置。

#### A5.2.3 部件

所用材料应可耐受蒸汽和冷凝水的侵蚀,不降低蒸汽质量,并不得释放出其量可危害健康的任何有毒物质。

管道各焊接处和接头,在加压和真空时应仍保持密闭。对输送超过 $70^{\circ}\text{C}$ 的蒸汽或水的管道,以及输送冷却水的管道,都应做保温处理。管道系统的设计应考虑到排水和灭菌的需要。

各管道不应直接与排水管相联,除非中间增设有避免产生虹吸反流的装置。热交换器进行热交换时,应防止外部介质泄漏进入循环系统。

应配置插入温度传感器的多个接头,以测试温度分布和对产品的热穿透深度。有抽真空阶段的灭菌器应在灭菌柜室设一螺纹接头,以供连通测试设备。

#### A5.2.4 附件

无指南提供。

#### A5.2.5 控制装置和记录装置

灭菌周期应由具有一个或一个以上预设灭菌周期的自动程控装置所控制,可采取各种措施调整预设灭菌周期的阶段参数。控制装置必须通过专用键、密码或器械才能启动。

为进行维护、试验和做任何紧急处置,应配备一手动程序操作装置。在手动操作过程中,不得回避或绕过任何安全装置。

记录器可以是模拟式,也可以是数字显示式,但都应在整个灭菌周期内给出稳定、清晰的各项工艺参数记录。温度和压力的变化程度应按记录器上时间、温度和压力记录推导,不应以其他来源记录为据。

#### A5.2.6 控制程序

灭菌器生产厂应对软件的质量负责。出于专利方面原因,生产厂可能决定不公开其软件资料来源的清单。在此情况下,厂方须向用户提供确认文件,包括在哪些方面和根据什么标准进行确认的证明书。

对电动机械控制系统或其他控制系统的逻辑,亦应进行确认。

### A5.3 仪表性能

#### A5.3.1 仪表的精确度

##### A5.3.1.1 温度控制装置,应当:

- a) 为数字显示或模拟显示;
- b) 在 $50\sim 150^{\circ}\text{C}$ 整个刻度范围内,精确度为 $\pm 1\%$ ;
- c) 灭菌温度调到 $\pm 0.5\text{ K}$ ;
- d) 有防传感器损坏的保护装置;
- e) 可通过按键、密码或器械进行调整,不必拆卸设备。

##### A5.3.1.2 压力控制装置,应当:

- a) 为数字显示或模拟显示;
- b) 在 $0\sim 0.5\text{ MPa}$ 的整个刻度范围内,精确度为 $\pm 1.6\%$ 或更精确;
- c) 有防传感器损坏的保护装置;
- d) 可通过按键、密码或器械就地进行调节,不必拆卸设备。

##### A5.3.1.3 时间控制装置

控制时间超过 $5\text{ min}$ 者,其精确度应达 $\pm 1\%$ 或更精确;控制时间在 $5\text{ min}$ 及其以下者,其精确度应达 $\pm 2.5\%$ 或更精确。

系统误差应尽可能数量化,并采用适当的纠偏系数予以纠正。

#### A5.3.2 校准的标准

无指南提供。



### A5.3.3 灭菌器基准仪表

灭菌器基准仪表应能探测出控制装置性能上的偏移或变化。这两类测量系统均需经相同的校准程序。基准测量仪表的性能应等同或超过控制装置的性能。

这两类测量系统的最大允许偏差,应在装置的设计、工艺设定或设备合格鉴定阶段中加以规定。若两类测量系统间的偏差超过规定限值时,应对测量系统重新校准。

### A5.3.4 校准程序

对校准程序应做明文规定,以保证获得精确、有效的测量值。校准程序应提出对标准的要求、所采用写成文字的校准步骤,并对仪表的精确度和精密度加以规定。

应按生产厂的说明书对仪表进行校准,而且校准应在灭菌温度 2K 范围内进行。

提供校准服务的机构应经鉴定,以确定其工作人员是否胜任工作并可达到所要求的精确度。完成此项工作要求有说明其步骤和全部进行情况的证明文件。

### A5.4 维护

应根据灭菌器、仪表和设备生产厂家提出的时间表,工厂里进行的日常作业和试验,以及根据经验制定检修计划。进行每一项维护工作的计划和次数,应以生产厂和具有专业经验的人员提出的建议为依据。此外,还应考虑使用要求、对安全性能的危害及极限使用的可能。

每项维护工作的步骤,应按生产厂的说明书进行。

对计划内、外所有与维护相关的工作,应由指定人员签字并写明日期,说明必需完成的全部工作和试验业已圆满完成。对一再发生的故障应查明原因,加以纠正。

检查维护记录旨在确定:

- a) 发生的故障;
- b) 维护计划需做的变动;
- c) 维护步骤的任何变动;
- d) 维护人员需进行的补充性培训;
- e) 记录完成是否令人满意,是否有人签字和写明日期。

## A6 灭菌工艺的设定

注 12: 参见附录 B。

A6.1 根据产品排列方式、产品及其包装对温度、压力和热输入总量的承受能力,选择使用的灭菌周期类型。

A6.1.1 由于产品类型、产品包装和在灭菌柜室内产品的排列方式各异,因此,对医疗保健产品的湿热灭菌可变得十分复杂。表 A2 列出了对医疗保健产品湿热灭菌可产生影响的各种因素。

以多种成分构成的产品,其表面可能被覆盖,无法实现灭菌所必需的蒸汽穿透,以致呈干热灭菌状态。对此,灭菌周期需按干热技术(例如测试需用的微生物)要求设定。

A6.1.2 若研究用的灭菌装置的效能与生产用的效能相当,则周期设定的研究可以前者作替代。

湿热灭菌工艺设定中,应把灭菌柜室内的实用温度限定在最狭范围。预真空饱和蒸汽灭菌工艺易于控制,可达到此要求;而如果是使用空气-蒸汽混合方式,或加压水处理的周期,则需较宽的温度范围。确认时,重复测试周期的次数随工艺而定,以能充分证明达到所需控制为准。在恒温期间,灭菌柜室内温度应当:

- a) 以灭菌温度为低限时,在 3 K 温度带范围内;
- b) 波动不得大于  $\pm 1$  K;
- c) 各次灭菌处理间温差不得大于  $\pm 2$  K。

对器材或部件进行湿热灭菌时,物品将承受温度、压力甚至抽真空的应力。包装好的器材在经过湿热灭菌后,还应考虑对其包装材料做充分干燥处理,以保持其无菌屏障性能。

表 A2 对器材和部件湿热灭菌的影响因素

变量项目	因素	应考虑的事项
包装	单位体积的密度 气密封装 多孔性 标签	湿气穿透度;周期结束前充分干燥的能力;密封强度;截留的湿气或冷凝水;无菌的保持;处理过程中产品标签的保持
器材和部件	成分 复杂性 设计	吸湿程度;热损坏;是否适于空气排除、湿气穿透及其后的干燥;无菌的保持;功能减退
灭菌器装载	灭菌器内装载密度 (例如灭菌器满载或部分装载)	蒸汽穿透速度; 湿气穿透的彻底程度; 灭菌后干燥速度

A6.1.3 最容易控制和确认的湿热灭菌工艺是用机械排气的饱和蒸汽工艺。这类工艺只涉及较易控制的某单一成分、单一互不相干的程序。这类工艺最关键的两个变量,是从密集的多孔装载物中抽除空气的能力和维持饱和蒸汽的条件。超湿会使多孔的装载物潮湿,包装破损或出现污斑。

通过通风或重力置换排气形成纯饱和蒸汽环境往往是不可靠的,对其最不利的是从多孔材料中排除空气。此外,灭菌柜室内装载物排列的方式对清除包装中的空气的影响,以及如何通过足够的蒸汽流将空气置换等,亦是关键问题。例如对后者,要求装载物排列应预留充分的垂直通道等情况。对这类灭菌周期应进行追加确认,或放置更多的温度监测器。

A6.1.4 对装有液体或气体的密封容器的湿热灭菌,所需外部压力应高于单纯为了加热所需的压力。当容器盛装的是水(或某种具有相似物理性质的溶液),在升温和暴露阶段因加热形成的蒸汽压力一般不会超过加热介质的压力。但其中蒸汽部分(例如空气)的受热,及液体膨胀对蒸汽的挤压,会使压力上升。克服的常用办法是增加外部压力,使之超过仅为平衡这类加热和暴露阶段所需的压力。此时,为了平衡由温度和蒸汽压力形成的内压,其所需的压力均大于冷却介质的压力。

在蒸汽中加入空气可形成所需的超压,但该方法极难运行和确认。蒸汽和空气充分混合,需在灭菌柜室内安设强力的混匀装置。此外,还应注意装载物的排列方式,以使气体可在各个包装间有效地循环。

A6.1.5 灭菌时,还可使用加压喷淋浸没工艺。这类工艺避开了空气与蒸汽的混合问题,但却存在加热介质的充分分布和流通等问题。此类工艺采用经常性高速水流流过产品,限制了对产品的热传导,以及难以防止顶部至底部温度和受热的不足。此外,对所用的大量水流还需在微生物(如对热原)和化学两方面进行水处理,以防在物品包装上大量沉积。

A6.2 经湿热灭菌的器材和部件的微生物灭活率,可能受灭菌工艺中蒸汽温度、灭菌柜室压力、蒸汽和空气穿透包装材料的能力、蒸汽和空气到达器材或部件的液体通道程度等的影响,或受产品生物负载生理状态的影响。

A6.2.1 目前,数学和图示法已进展到可根据产品的温度数据计算出灭菌工艺杀灭力(常以物理量  $F$  表示)。按物理工艺参数计算  $F$  值的说明,见美国罐装食品协会、非经肠道药物协会和 I. J. Pflug 等已出版的有关著作。 $F$  值、 $F_0$  值、 $D$  值和  $z$  值的定义,列于本标准第 3 章内。对  $F$  值的选用,需根据其  $D$  值和  $z$  值。

$D$  值愈大,微生物对热的抗力愈强。用存活微生物数目的对数与灭菌暴露时间作图,就可得出该  $D$  值,即相当于减少一个数量级所需的时间。

使用  $F_0$  表示周期的杀灭力,设定基准温度为 121.1℃,  $z$  值为 10 K。把整个灭菌工艺(加热,暴露,冷却)产品的温度数据累加,换算为 121.1℃ 下等效杀灭力值,并以数学法或图示法综合,推导出物理杀灭力值,以暴露在 121.1℃ 下等效的分钟数来表示。例如,若  $z=10$  K, 114℃ 下每分钟的杀灭率等效于 121.1℃ 下的 0.2 min。某些软件程序可利用装在产品中的一个或一个以上温度传感器输入的数据,连续计算灭菌周期工艺中的  $F$  值。有关专门技术见本标准的参考文献和其他文献。

在计算物理量  $F$  时,对监测温度点的选择应先进行初步研究后再加以确定,以使确定灭菌周期所

采用的  $F$  值为该灭菌系统的最佳测试点。研究中,应包括装有灭菌物品的灭菌器内温度的分布,以便找出灭菌柜室灭菌区域内的各迟缓加热区,确定它们的可重复性,并找出暴露过程中灭菌区域内各最低温度区。研究应表明温度传感器是装在产品的低温区,或提出对选择安放温度传感器地点技术原理的说明文件。若包装、容器或装填容积小,应考虑传感器探针对产品内部导热效应。探针应插至适当的深度,以尽量减少因管茎导热作用引起的误差。使用小号传感器线材可将此类加热效应减至最低。

欲精确测定某灭菌工艺的物理量  $F$  值,应认真校准温度测量装置,在计算周期杀灭力之前,各读数需用校正因素校正。对物理量  $F$  值确认时的设想依据为:产品生物负载中具有抗性菌种的  $z$  值大约为 10 K。确认是根据一级致死动力学原理和在饱和蒸汽的环境下做出的。

物理量  $F$  值和灭菌环境中产品( $D$  值与  $z$  值)的  $F$  值,两者间的相互关系应予测定。

按物理工艺数据计算杀灭力的测定,应结合相关微生物学的研究进行。

**A6.2.2** 在已知可得到灭菌工艺最低的杀灭力(例如最短时间和最低温度)参数的设定点上反复操作,收集温度数据,可得到影响所计算出灭菌工艺杀灭力的其他变量,包括有(但并不限于):产品起始温度、灭菌柜室/夹套温度、升温和冷却时间,以及载荷物的排列方式等。

**A6.3** 需灭菌的器材之间和包装之间,存在较多相似点。例如,某些器材之间的差异仅在管道长度上有轻微的变化,或增加一些不影响产品对灭菌适合性的部件等等。许多产品的包装物往往亦由相同的材料所组成,仅在尺寸上有少量变化。通常的方法是将产品和包装按其相似点进行分类,然后再测定各类别中哪些条件对结果会产生较大的影响。对产品灭菌周期的设定、测试用抗性微生物的选择、灭菌器的鉴定或确认、以及其他质量保证方法或产品检验的建立等,可用同类产品和包装进行。在研究报告或正确阐述的书面资料中,应证明所列入最难灭菌一类的产品和包装是正确的。已包装好的外科产品和器械、部件、日用品、溶液、其他产品、容器和密封物品的灭菌工艺,可采用不同方法确认。因此,对各种各样产品进行湿热灭菌可能需要有不同的灭菌技术规范。

高效的蒸汽灭菌周期设定和应用,可采用两种方法:超量杀灭法(the overkill method)和生物负载法(the bioburden method)。

**A6.3.1** 工业蒸汽灭菌周期设定,按惯例一直使用超量杀灭法。该法的前提是:灭菌工艺要使高抗性微生物失去活性,而达到该目的与灭菌前的生物负载非必然有关。之所以称为“超量杀灭”法是因所设定的周期需将高抗性微生物杀灭,且需附加安全系数,故而较仅使产品的生物负载失去活性所需的条件严格得多。

应当认识到,在不同环境(如溶液)和不同地点(如封口处),高抗性微生物和产品的  $D$  值会发生变化,因此应根据实用条件下芽胞的数量和抗力选定测试菌量或高抗性微生物的浓度。

采用超量杀灭法时,应考虑到对产品及其包装袋或包装箱产生的热力损害的可能性。热力的超量暴露会增强化学降解,粒子脱落增多,并缩短了产品的货架寿命。

生产厂应取得与产品有关的典型生物负载数据,但不必象在生物负载周期设定时要求那样广泛和频繁。

**A6.3.2** 生物负载法包括了两种截然不同的方法。一为纯生物负载法;一为生物指示物/生物负载组合法。

纯生物负载法应从产品筛检出具有热抗性的微生物。例如,采用生物负载分离法,分离出具有最大抗性的生物负载群体的代表菌株(为对难以灭菌的产品进行灭菌试验)。将分离出的代表菌株接种在产品表面或内部,而后进行灭菌试验,以直接证明是否使产品的生物负载达到所要求的存活概率。测试需用典型的生物负载数量,为生物负载平均值外加三倍标准差。

在生物指示物/生物负载组合法中,需将产品的测试用微生物从初始接种数灭活到规定的量级。初始接种测试用微生物的抗性和总数应与产品的典型生物负载平均数和热抗性比较。比较结果应当表明,当测试用微生物的灭活到预定水平时,保证生物负载存活亦可达到所要求的概率。此法以生物负载为依据,故对生物负载应进行比较,并按纯生物负载法测定其抗性。

A6.4 已灭菌产品不得贮存在湿度大、压力和温度变化不定的地方。

A6.5 湿热灭菌是一种概率函数,取决于热能、时间、含水量、与产品有关的微生物数目(生物负载)和其对热的抗性。

A6.6 就生物负载而论,具有高度湿热抗性的微生物菌株有:生孢梭菌(*Clostridium sporogenes*)、凝结芽胞杆菌(*Bacillus coagulans*)、枯草芽胞杆菌(*B. subtilis*)和嗜热脂肪芽胞杆菌(*B. stearothermophilus*)。

应当考虑到,微生物在产品中接触到受污染的液体和(或)产品原料等因素,有助于微生物的生长。

经热处理的芽胞的复苏,可随处理时间与培养时间和条件等而变化。因此,对这类条件应谨慎控制,并做明文规定。

超量杀灭法所依据的基本原理是,灭菌工艺将对所试微生物进行灭活,并附加安全系数。所试微生物应含有规定数量(例如在 $10^3$ 与 $10^6$ 之间)并具有抗湿热能力的细菌芽胞。试验菌的总数不必与生物负载有关。若产品处于干热条件下(相对湿度 $<100\%$ ),还需采用诸如枯草芽胞杆菌 5230(*B. subtilis* 5230),或枯草芽胞杆菌黑色变种 ATCC 9372(*B. subtilis* subsp. *niger* ATCC 9372)等。若以超量杀灭法杀灭测试用微生物,则规定的周期条件应较杀灭生物负载所要求的条件严格得多。

多数情况下,微环境往往与液体中的真正湿热环境不同,从而使微生物灭活率产生滞后现象。在某些情况下,使用 12D 超量杀灭法灭活微生物,可导致过多的热力暴露。

测试用微生物的抗性可按分级的暴露时间测定,并以其杀灭结果作为灭菌工艺参数的函数。测量中,可用存活微生物复苏计数结果画出微生物死亡曲线;亦可采用无菌检查试验法进行终点分析。后者对暴露时间的选定:应以全部试样不长菌的最短暴露时间为准,而在中等暴露时(短于该时间),某些试样应有菌生长。

A6.7 生物指示物已广泛用于对各种灭菌工艺参数、产品和包装等各种组合情况下杀灭力的评估。使用已知抗性的微生物指示系统,可直接测出不同使用情况下产品某部位所达到的杀灭力。

生产所用指示物上的微生物,通常较典型生物负载具有更强的抗性。作为设定灭菌周期工作内容之一,应对这种抗性进行验证,加以证实。采用的步骤包括可对复苏的生物负载微生物进行分离、繁殖和抗性评定,亦可将含典型生物负载的产品在短周期下暴露后,进行产品无菌检查试验。

由生物负载所分离的细菌数量和抗性,可用于计算与其有关的灭菌工艺的杀灭力。但对该微生物的人工培养,可能会改变其抗性。

若采用短的暴露周期,则应选用结果可外推者。

A6.8 纯生物负载方法需有实测产品活菌计数和抗性筛选程序。必须取得足够的有关生物负载数据,以建立历史资料。对生物负载筛选次数的要求,取决于历史资料的质量和变化情况、被灭菌产品的种类、生产工艺和灭菌工艺的类型。若生产环境发生了变化,应考虑对生物负载进行补充监测。

对生物负载抗性的测定,可将含生物负载产品样本在推荐周期下作分级递增暴露时间处理,然后进行无菌检查试验,以测定在不同的暴露时间内存活的菌量,或存在的阳性样本比例(见 Halvorson 和 Ziegler, Pflug 和 Holcomb 的文章)。作为一种替代方法,生物负载微生物的抗性可通过分离和繁殖,随后接种在产品上或适当载体上进行测定。不过,繁殖会改变生物负载的抗性。此外,还应对其他作为常规生物监测用微生物指示系统的抗性进行测定。

以生物负载为依据的灭菌周期,需经常进行生物负载筛选,以测定与产品有关的生物负载数量和种类。在常规生产中,应从每一种生产设备中抽取其具有代表性的产品样本。应设计一项生物负载监测程序,对产品部件及生产中,包括环境和生产过程中,任何可明显地影响生物负载的变化进行评定。

## A7 灭菌工艺的确证

湿热灭菌工艺的确证,实际上就是对灭菌器、产品及其排列方式的确证。确证的内容范围包括:

a) 按设计的灭菌技术规格,核查灭菌器的性能;

- b) 在产品及其排列方式方面,确定灭菌周期对其灭菌的实际效能和可重复性;
- c) 评估灭菌工艺中产品可能出现的变化。

假如产品、包装、载荷物排列方式、灭菌周期或灭菌器发生某种改变,即使是具有改进性的改变,在对其产生的效果未做评定之前,原条件下所获得的确认结果均应视为无效。

为证实灭菌工艺的可重复性,要求设置大量测量点并需重复进行,因此涉及确认的工作量可能很大。假如设定的物理参数精度较严(例如对灭菌柜室和被灭菌物品范围内均匀性有保证),则工作量可望减少。利用另一个灭菌器(例如研究用灭菌器),以相同的灭菌方法和周期测定灭菌工艺杀灭力,该灭菌器应与正在被确认的生产用灭菌器相近似。

可靠而持久的确认,应对各种结果做充分评价后才可加以更改。对所涉及的任何因素,若无文字准确记录,过后发生的变化可能不会被注意到,亦可能不被考虑需重新进行确认。

参照 7.3,被指定进行确认工作的人员,应证明其胜任该方面工作。

## A8 常规湿热灭菌

### A8.1 蒸汽灭菌工艺控制

当完成程序的编制研究及确认后,生产厂应对保证产品性能 and 无菌所需的灭菌设施、设备和步骤作出规定。

在投入生产使用之前,负责灭菌的人员应核定灭菌器具有全部维护及仪器校准妥善完成的证明,其性能鉴定报告中应包括拟灭菌物品种类。

日常检测计划应包括各项试验和检查(含试验和检查的频率),以能保证灭菌周期各项参数与性能鉴定工艺中确定的参数相当,或其相差不超过允许范围。

在某些情况下,建议采用特别额外的灭菌工艺监测技术,例如可直接测量产品的温度,以做日常检测的补充。

### A8.2 变动控制

应采用一个变动控制体系,确定何时需重新进行运行或性能鉴定试验。若灭菌装置(硬件或软件)、工艺、产品或包装发生了可明显影响灭菌效果的变化,建议重新进行鉴定。对下列各种变化情况举例(不必包括全部),可能需重新进行性能再鉴定,除非有证明其等效的数据。

- a) 产品精度:产品材料或设计方面发生明显影响产品加热速度的变化;
- b) 产品通风:在无菌屏障通风方面(例如由通风式改为不通风的封闭式,或改变滤器类型、孔隙率等)的明显变化;
- c) 产品设计:可影响灭菌工艺效果的产品设计,包括材料成分或厚度(需热穿透处)的明显变化;
- d) 包装:可影响微生物屏障效果的变化,包装设计的实质性变化(例如由刚性容器改为有柔性的袋装),或因卖方引起的影响到物理性能和热传导的明显变化;
- e) 设备:可影响维持各种额定工作参数的能力,或从本质上改变产品的热传导速度或蒸汽穿透产品速度的变化;
- f) 工艺:可导致更改工艺参数控制方式的变化(例如程控软件的更改);
- g) 产品排列方式与密度:已确认拟灭菌载荷物排列方式的改变,可影响热和湿度对物品的穿透;
- h) 加热介质:空气-蒸汽灭菌工艺中,蒸汽与空气比例的变化。

### A8.3 定期试验

为了防止未见诸报告、或易疏忽的变化出现,应考虑定期重复进行全部或部分运行及性能鉴定。重复鉴定间隔期,应根据灭菌工艺特性及日常记录的工艺数据确定。间隔期可根据工艺的可重复性和所建立技术参数的现有历史(记录)数据而改动。

### A8.4 微生物学试验

应考虑原已认定因素,如季节性影响和生产上的影响,可引起微生物在类型、数量和工艺抗性等方面

面的波动。若湿热周期选择依据超量杀灭法,则数据的取得不必那么广泛和频繁。

若周期选择依据生物负载法,则日常监测用生物指示物应与先前设定周期和确认过程中的微生物学试验相一致。选做日常监测用的微生物菌种应与先前采用的菌种相同,或有相应的抗湿热性能。这样可将常规工艺周期与周期设定和验证中微生物灭活的数据相比较。日常监测用指示物的数量,通常较性能鉴定时所用的要少。

#### A8.5 已灭菌产品的放行

根据获得的所有数据,包括依据关键工艺参数所进行合格周期的数据,进行评定是否放行。某些管理机构还可能要求对经最终灭菌产品与成品进行检验,或进行生物指示物试验。

颜色变化:化学指示物可用于区分业经灭菌处理和未灭菌处理物品。对此,亦可使用机械分隔系统或管理标签。

#### A8.6 操作检查

无指南提供。

#### A8.7 改正措施

无指南提供。

#### A8.8 记录

预防性维护和仪器校准的记录应尽量详细,以有助于对设备变动的管理,由此可将各工作参数保持在前述和经确认的范围之内。

## 附 录 B

(提示的附录)

### 各种灭菌周期

注 13:本附录描述湿热灭菌工艺采用的各种典型周期。各图仅为示意性举例。

#### B1 饱和蒸汽——重力排气

##### B1.1 周期概述

本灭菌工艺适用于可耐受饱和压力蒸汽下工艺温度的各类产品。因对排除纤维及空隙中的空气尚难肯定,故本体系的首要目标在于进行表面接触式灭菌。图 B1 所示,为重力置换的饱和蒸汽周期灭菌柜室温度和压力变动的情况。

本工艺包括三个主要阶段:

a) 加热阶段 打开排气口,饱和蒸汽通入灭菌柜室或在柜室内发生,直至达到规定要求(通常以温度测量法确定)。随后,关闭排气口,饱和蒸汽继续通入灭菌柜室(或在柜室内发生),直至达到暴露温度和相应的饱和蒸汽压力。

b) 暴露阶段 通过饱和蒸汽使灭菌柜室在规定的暴露时间内维持灭菌温度。

c) 冷却阶段 本阶段可因产品类型而变化。为避免快速减压,需向灭菌柜室通入空气,而后恢复至正常大气压。当对密闭容器中的药液进行冷却时,需向灭菌柜室通入经过滤的压缩空气。当灭菌柜室内压力恢复至常压,密闭容器达到安全温度时,本阶段即告结束。

#### B2 饱和蒸汽——机械排气

##### B2.1 周期概述

本周期旨在对由多孔性材料和(或)由难以排除空隙中空气的物质构成的产品进行灭菌。图 B2 所示,为灭菌柜室温度和压力变动情况。

a) 排气阶段 排除灭菌柜室内和拟灭菌物品中的空气,既可采用一次高度真空,亦可用多次脉冲真空,或脉冲真空与蒸汽的组合。

- b) 充汽阶段 饱和蒸汽通入灭菌柜室,直至达到灭菌所需温度和压力。
- c) 暴露阶段 通过饱和蒸汽使灭菌柜室在规定的暴露时间内维持灭菌温度和压力。
- d) 抽汽阶段 从灭菌柜室抽出蒸汽,并使真空度降至预定水平。
- e) 干燥阶段 对需干燥的产品,应使夹套中温度和灭菌柜室内真空维持至预定时间。
- f) 真空解除阶段 使空气通过微生物滤器进入灭菌柜室,直至达到正常大气压。

### B3 空气加压体系

因某些产品难以承受与预定灭菌温度相应的蒸汽压力,故一些工艺可利用经过微生物滤器的压缩空气,使在部分或整个灭菌周期中保证产品的外部压力等同于或超过其内部压力。

#### B3.1 空气-蒸汽混合法

a) 加热阶段 本阶段的第一部分除产品可受到蒸汽压力升高的影响外,其他与饱和蒸汽-重力排气相同,但不需进行排气。

蒸汽继续进入灭菌柜室,直至达到规定的灭菌温度。产品在此阶段需要超压,当留存空气分压不足时,应输入压缩空气。正常情况下,需利用循环方式保持一均匀环境。

b) 暴露阶段 通过饱和蒸汽使灭菌柜室维持灭菌温度,若需超压,应仍使用压缩空气。

c) 冷却阶段 为完成产品冷却,可使用冷却的压缩空气或进行喷水。为保持产品不受损害,应使用压缩空气维持所需的灭菌压力,以避免快速减压。压力应维持到产品充分冷却,然后通风,恢复至常压。

图 B3 所示,为灭菌柜室温度和压力变动的情况。

#### B3.2 喷水

a) 注水阶段 在周期之始,往灭菌器装置输入一定量的水(或由蒸汽产生冷凝水),然后将水喷洒在产品上。

b) 加热阶段 欲使加热达到所需的灭菌温度,可往循环系统输入空气和蒸汽,亦可将水通过热交换器加热,并将压缩空气输入灭菌柜室。

c) 暴露阶段 启动循环系统,使水在规定时间内维持所需的灭菌温度。

d) 冷却阶段 通过压缩空气维持灭菌柜室压力,使循环水按控制速度降温,使产品冷却。当产品降至安全温度时,灭菌柜室减压。

图 B4 所示,为灭菌柜室温度和压力的变动情况。

#### B3.3 水浸没法

本工艺除使产品整个浸没在水中之外,与喷水体系相同,用于保持产品的形状。

图 B5 所示,为灭菌柜室温度和压力的变动情况。

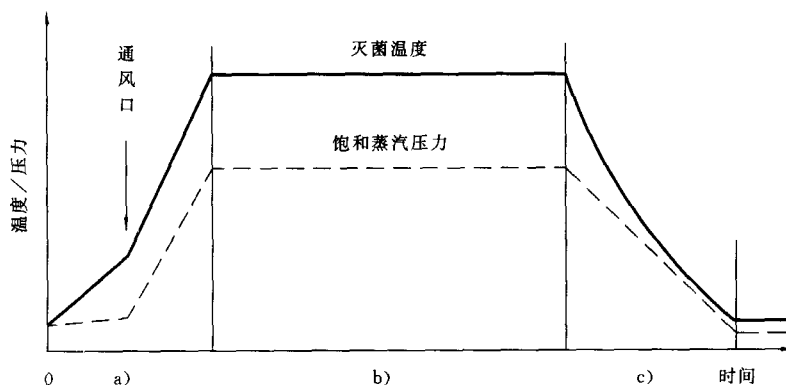


图 B1 饱和蒸汽——重力排气周期举例

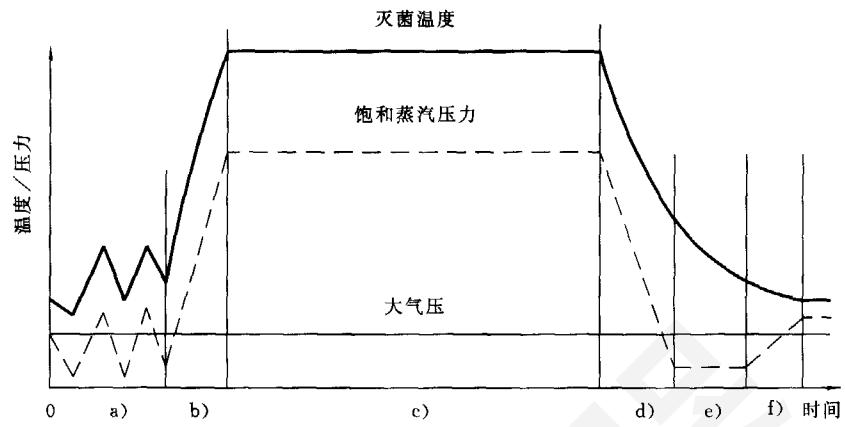


图 B2 饱和蒸汽——机械排气周期举例

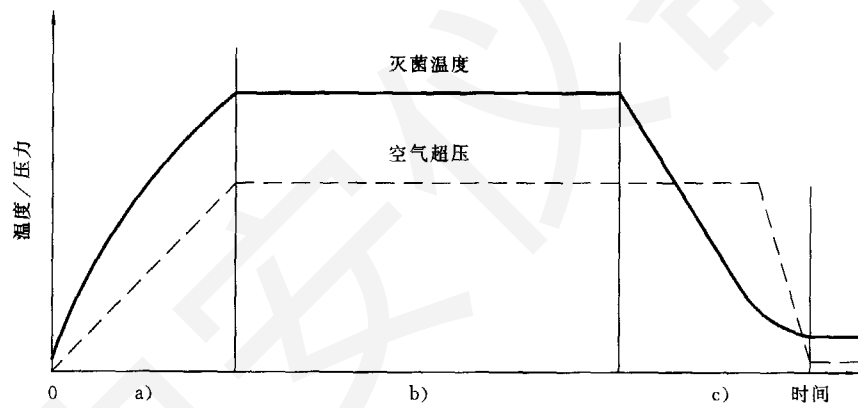


图 B3 空气——蒸汽混合周期举例

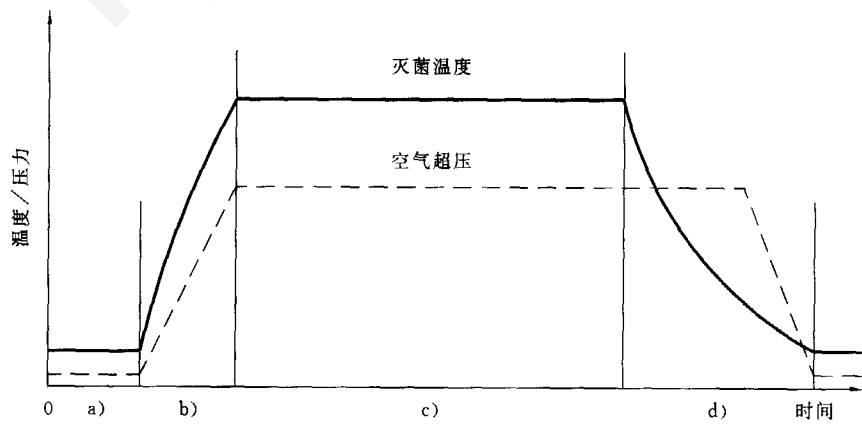


图 B4 喷水周期举例



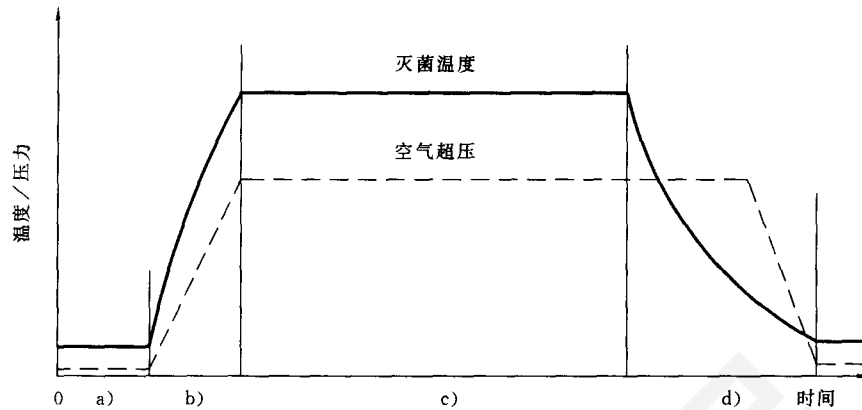


图 B5 水浸没周期举例

**附录 C**  
(提示的附录)  
**文献目录**

Halvorson, H. O. and Ziegler, N. R.

Application of statistics to problems in bacteriology

应用统计学处理细菌学方面问题

Journal of Bacteriology 25 (2), 1932, pp. 101-118.

National Canners Association(国立罐装食品协会)

Manual for Food Canners and Processors

食品罐装与加工人员手册

Vol. 1. Westport, CT. AVI Publishing Co., 1968.

Parenteral Drug Association (不经肠道药物协会)

Validation of steam sterilization cycles

蒸汽灭菌周期的确认

Technical monograph No. 1. Philadelphia, PA: PDA, 1978.

Pflug, I. J.

Microbiology and engineering of sterilization processes

微生物学与灭菌工艺技术

St. Paul, University of Minnesota, Department of Food Science and Nutrition and School of Public Health, 1979.

Pflug, I. J. and Holcomb, R. G.

Principles of thermal destruction of microorganisms.

热力杀灭微生物原理

In Block, S. S., (ed.) Disinfection, sterilization, and preservation. Philadelphia, PA: Lea and Febinger, 1983.