



中华人民共和国国家标准

GB/T 24628—2009/ISO 18472:2006

医疗保健产品灭菌 生物与化学指示物 测试设备

Sterilization of health care products—Biological and chemical indicators—
Test equipment

(ISO 18472:2006, IDT)

2009-11-15 发布

2010-12-01 实施

中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局
中国国家标准化管理委员会

发布

目 次

前言	I
引言	II
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 抗力仪性能要求	3
5 记录系统	9
6 文件	9
附录 A (资料性附录) 附加性能要求——蒸汽	11
附录 B (资料性附录) 附加性能要求——环氧乙烷	13
附录 C (资料性附录) 附加性能要求——干热	15
附录 D (资料性附录) 抗力仪文件与抗力计算	17
参考文献	22

前 言

本标准等同采用国际标准 ISO 18472:2006《医疗保健产品灭菌 生物与化学指示物 测试设备》。

ISO 18472:2006 部分替代 ISO 11140-2:1998《医疗保健产品灭菌 化学指示物 第 2 部分:测试设备与方法》。ISO 11140-2:1998 是关于化学指示物系列标准的第 2 部分,是对测试设备和方法的要求。ISO/TC 198 医疗保健产品灭菌技术委员会于 2006 年发布 ISO 18472:2006 标准,包括对生物和化学指示物测试设备的要求,部分替代了 ISO 11140-2:1998。

本标准的附录 A、附录 B、附录 C、附录 D 为资料性附录。

本标准由国家食品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(SAC/TC 200)归口。

本标准起草单位:国家食品药品监督管理局广州医疗器械质量监督检验中心、北京麦迪锦诚医疗器械有限责任公司、山东新华医疗器械股份有限公司。

本标准主要起草人:伍倚明、陈嘉晔、张扬、吕连生。

引 言

为测试化学与生物指示物性能,需要指定的测试设备,本标准规定了用于确立化学与生物指示物与关键过程变量的响应测试设备的性能要求。本标准不适用于辐射指示物或低温蒸汽与甲醛指示物的测试设备。

抗力仪组成了被设计用于建立精确的、可复现的灭菌环境的测试设备,以评价灭菌过程对生物灭活动力学、化学反应、材料老化和产品生物负载的影响。抗力仪允许环境条件精确和周期顺序的精确改变,为产生可控的物理条件。当与 GB 18281 对生物指示物和 GB 18282 对化学指示物所界定的测试方法,工艺研究的结果可以证实生物指示物和化学指示物符合相应标准的要求。

抗力仪不同于常规灭菌器。对于抗力仪所用仪表的选择和控制的要求基于数学模型,该模型通过评估响应时间、测量精度和对过程控制要求,量化测试设备所控制的变量而产生的效果。变化对准确测量、精确控制及快速变化速率的要求,已经接近商用过程控制和校准仪器准确度的极限。使用常规热力或化学灭菌系统所采用的程序的抗力仪,测量和控制要求经常无法通过验证确认。抗力仪被认为是测试设备,而非灭菌器;因此,了解仪表和工艺设计至关重要,以明确对抗力仪精确度和准确度的要求。可行设计必须考虑如下内容:

- 所能取得的测量和控制;
- 测试结果中设备造成的差异是否可接受;
- 经济的设计(仅在要求时利用密封工艺控制);
- 与预期用途相关的测试方法;
- 适用于测试程序的知识积累和对在微环境中物理现象的理解;
- 当准确的数量测定超过物理测量或控制限值时,可用另外的测试和分析方法。

医疗保健产品灭菌

生物与化学指示物 测试设备

1 范围

1.1 本标准规定了测试设备的要求,该设备用于测试蒸汽、环氧乙烷、干热和汽化过氧化氢灭菌过程的化学与生物指示物是否符合 GB 18282.1 对化学指示物或 GB 18281 系列对生物指示物的要求。本标准还提供资料性方法信息,有助于确定生物与化学指示物用于预期用途的性能特征,也可以用于指示物的常规质量控制测试。

GB 18281.2、GB 18281.3、ISO 11138-4 及 GB 18282.1 均要求使用本标准规定的抗力仪,这些抗力仪的使用应与 GB 18281 和 GB 18282 中相关部分的规定测试方法一并使用。

注 1: 甲醛指示物的抗力仪不包括在本标准中。使用实验室仪器的蒸汽-甲醛的测试方法包含在 GB 18281.5、GB 18282.3 和 GB 18282.4 中。

1.2 本标准未提及证明化学或生物指示物符合 GB 18281 和 GB 18282 所采用的方法,因为这些方法已包括在上述标准的相关部分中。用于复合过程,如清洗消毒器所用的指示物,未包括在本标准中。

注 2: 为 GB 18282.3、GB 18282.4 或 ISO 11140-5 所必须的测试设备和方法已在各自标准中规定。

1.3 本标准未提及测试设备的安全方面内容包括在相应标准中。

2 规范性引用文件

下列文件中的条款通过本标准的引用而成为本标准的条款。凡是注日期的引用文件,其随后所有的修改单(不包括勘误的内容)或修订版均不适用于本标准,然而,鼓励根据本标准达成协议的各方研究是否可使用这些文件的最新版本。凡是不注日期的引用文件,其最新版本适用于本标准。

GB 18281.2 医疗保健产品灭菌 生物指示物 第 2 部分:环氧乙烷灭菌用生物指示物 (GB 18281.2—2000, idt ISO 11138-2:1994)

GB 18281.3 医疗保健产品灭菌 生物指示物 第 3 部分:湿热灭菌用生物指示物 (GB 18281.3—2000, idt ISO 11138-3:1995)

GB 18282.1 医疗保健产品灭菌 化学指示物 第 1 部分:通则 (GB 18282.1—2000, idt ISO 11140-1:1995)

GB 18282.4 医疗保健产品灭菌 化学指示物 第 4 部分:用于替代性 BD 类蒸汽渗透测试的二类指示物 (GB 18282.4—2009, ISO 11140-4:2007, IDT)

ISO 11138-4 医疗保健产品灭菌 生物指示物 第 4 部分:干热灭菌用生物指示物

ISO 17665-1 医疗保健产品灭菌 湿热灭菌 第 1 部分:医疗器械灭菌过程的设定、确认和常规控制要求

IEC 60584(所有部分) 热电偶

IEC 60751:2008 工业铂电阻传感器

3 术语和定义

GB 18281.1 和 GB 18282.1 确立的以及下列术语和定义适用于本标准。

3.1

生物指示物 biological indicator

含有活微生物,对特定灭菌过程提供特定的抗力的测试系统。

3.2

校准 calibration

在规定条件下,为确定计量仪器或测量系统所指示的量值、或实物量具、或标准物质所代表的量值,及其由标准方法所实现的对应量值之间关系的一系列操作。

3.3

化学指示物 chemical indicator

非生物指示物 non-biological indicator

展示基于暴露于某一灭菌过程而导致的物理或化学变化所引起的一个或多个预定过程变量的变化系统。

3.4

上升期 come-up period

从引入灭菌剂起,到获得规定的最低限度的暴露条件时止的时间。

3.5

下降期 come-down period

从暴露期结束时起,到确立零效反应点时止的时间。

3.6

暴露期 exposure period

从开始获得规定的最低限度暴露条件起,到暴露期结束的时间。

注:此周期阶段包括灭菌条件稳定化期和稳态期。

3.7

测量准确度 measurement accuracy

测量结果与测量真值之间的接近程度。

注1:“准确度 accuracy”是定性概念。

注2:术语“精确度 precision”不宜被用于“准确度 accuracy”。

3.8

零效反应点 null reaction point

由文件规定、或者已经确立和证实,对指示物无显著影响的终止系列条件。

3.9

精确度 precision

测量的可重复性程度。

3.10

参考标准 reference standard

在某一指定场所或指定机构,可获得的通常具有最高计量质量的溯源测量标准。

3.11

抗力仪 resistometer

设计用于在灭菌过程产生物理和/或化学变量组合的测试设备。

注:抗力仪指的是生物指示物评价抗力仪(BIER)测试系统或化学指示物评价抗力仪(CIER)测试系统。

3.12

响应时间 response time

当暴露于被测量的变量逐步改变时,传感器输出 90%变化的信号所需要的时间。

注:有可能需要采用更快的数据采样速率确定传感器响应时间,而非本标准规定的设备最低限值。传感器制造商提供的标明的响应时间的证明文件,也可以同等接受为合乎标准的证据。

3.13

饱和蒸汽 saturated steam

处于冷凝和汽化之间平衡状态的水蒸气。

3.14

稳定化期 stabilization period

从获得最低限度的规定暴露条件时起,到达到稳定状态条件的规定时间止的时间。

3.15

稳态期 steady state period

从稳定化期结束之后开始,到暴露期结束的时间,其间所有的控制参数均在规定限值内暴露期的部分。

4 抗力仪性能要求**4.1 预定用途**

抗力仪用于在规定测试条件下暴露测试样品,应能产生规定测试方法所需的循环顺序。依照 GB 18281.2、GB 18281.3、ISO 11138-4 和 GB 18282.1 所规定的测试方法,所用抗力仪仅需检验该化学或与生物指示物的特性所必需的限值。

注:下述指标规定了放置样品的抗力仪腔体内应具有的条件,但未提及控制这些条件的措施。

4.2 测量与控制能力

下述性能要求规定了蒸汽、环氧乙烷、干热及汽化过氧化氢灭菌抗力仪的测量和控制能力。

4.3 测试方法

本标准规定的设备应按照 GB 18281 和 GB 18282 相关部分所给出的详细测试方法使用。

注:化学与生物指示物标注的性能公差是基于特定的暴露条件,不是测试设备的运行允差。

4.4 泄漏测试

4.4.1 温度稳定和抗力仪腔体排空(除固定的层架和必需的监测传感器以外)后,开始测试周期。当腔体内压力接近或低于测试周期的空气排除阶段规定的最低真空数值时,关闭所有连接腔体内的阀门,停止真空泵。观测并记录时间 t_1 和绝对压力 p_1 。让腔体内的冷凝物蒸发维持 $300\text{ s} \pm 10\text{ s}$ 时间,再观察并记录腔体内绝对压力 p_2 和时间 t_2 。在此之后的 $600\text{ s} \pm 10\text{ s}$ 时间后,再次观察并记录绝对压力 p_3 和时间 t_3 。

抗力仪也可以自带空气泄漏测试周期,它能自动执行程序,并以 kPa/min (mbar/min) 为单位显示空气泄漏测试结果。

4.4.2 测试结束时计算 600 s 的压力增加率。

注 1:若 $(p_2 - p_1)$ 值大于 2 kPa (20 mbar),则可能由于灭菌器腔体内刚开始工作时存在的过度冷凝。

注 2:在 4 kPa 压力的密闭腔体内,每改变 $10\text{ }^\circ\text{C}$,压力的变化大约是 0.1 kPa (1 mbar);超过 $20\text{ }^\circ\text{C} \sim 140\text{ }^\circ\text{C}$,在 7 kPa (70 mbar) 压力的密闭腔体内,压力的变化大约是 0.2 kPa (2 mbar)。当腔体的压力被监测时,若腔体内温度的变化大于 $10\text{ }^\circ\text{C}$,则试验被视为失败。

4.5 蒸汽灭菌抗力仪的性能要求**4.5.1 测量准确度**

传感器用于测量蒸汽抗力仪内的温度、真空和压力,应具有表 1 中的规定响应时间。系统用于记录来自蒸汽抗力仪内的时间、温度、真空度和压力,应能按表 1 中规定量程的刻度和准确度运行。

所用测量系统可以超出规定量程运行,只要限定值处于表 1 的规定量程内。

该要求应适用于整个测量装置,包括传感器和数据处理系统。

表 1 蒸汽抗力仪仪表性能要求

测量项目	单位	量程	分辨率	准确度(+/-) ^a	传感器响应时间 ms
时间	HH : MM : SS	可选	00 : 00 : 01	00 : 00 : 01	—
温度	℃	110~145	0.1	0.5	≤500
真空	kPa	0~100	0.1	1.0	≤30
压力值	kPa	100~420	0.1	3.5	≤30

^a 测试条件范围内(见 4.1)的准确度。

4.5.2 记录间隔

对表 1 中规定的每一测量,测量系统的记录间隔应不低于每秒一个数据点。该数据点可用电子方式存档,打印间隔可由用户设定。

4.5.3 过程控制

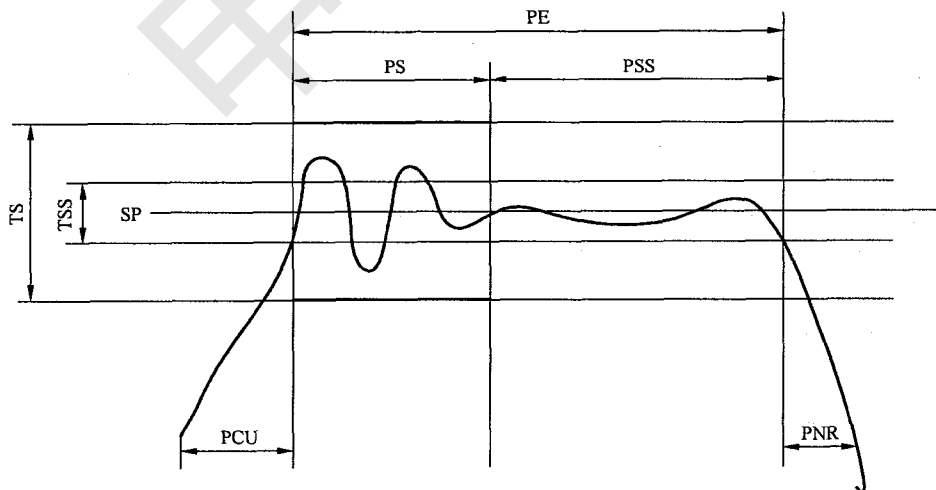
蒸汽抗力仪的过程控制系统应能够产生表 2 给出的条件。

表 2 蒸汽抗力仪机械设计/控制参数

参数	单位	量程	允差(+/-)
时间	HH : MM : SS	可选	00 : 00 : 01
温度	℃	110~145	0.5 ^a
压力	kPa	100~420	3.5 ^a
真空	kPa	3~100	1.0
达到真空设定点时间	HH : MM : SS	≤00 : 02 : 00 ^b	—
上升期	HH : MM : SS	≤00 : 00 : 10	—
下降期	HH : MM : SS	≤00 : 00 : 10	—
稳定化期	HH : MM : SS	≤00 : 00 : 10	1.0 ℃

^a 在稳态期中(见图 1)。

^b 某些指示物可因长时间暴露于干热和真空而受不利影响。宜使用排气的最小实际设定值。所用时间宜尽可能恒定,以使发生变化的可能性降到最低(如干燥作用可能发生)。



- PS——稳定化期;
- PSS——稳态期;
- PE——暴露期;
- PCU——上升期;
- PNR——零效反应点;
- SP——设定点;
- TS——稳定化允差;
- TSS——稳态域。

图 1 蒸汽抗力仪温度的稳定化时间

4.5.4 蒸汽抗力仪的通用要求

4.5.4.1 应从外部向抗力仪腔体供应饱和蒸汽。蒸汽供应应符合 GB 18282.4 的要求。应采取措施确保被测物品不被蒸汽含有的水滴打湿。

4.5.4.2 在周期结束时进入的空气应经过滤器过滤,其应能除去不低于 99.5% 的 0.5 μm 微粒。

4.5.4.3 样品装载架宜能使指示物暴露在指示物制造商规定的测试条件中。

不同类型的指示物可能要求特制的装载架。为测试性能上的差别,装载架在结构上可能需要制成可以在垂直和水平不同方向上装载测试样品。在校验指示物标称性能时,咨询制造商的指导意见。

4.5.5 空气泄漏测试

采用 4.4 给出的方法测定时,空气泄漏率应不大于 $0.13 \text{ kPa}/\text{min} \times (54.8/V_c)$, 其中 V_c 是腔体容积,单位为升。

4.5.6 蒸汽抗力仪的操作

4.5.6.1 腔体的设计应使运行的周期的任意阶段中形成的冷凝不影响所需测试条件。为避免在周期运行中形成过度冷凝,可能需要对抗力仪的内表面提供恒温控制,使之能维持规定的温度(如暴露阶段温度)。

4.5.6.2 开始测试周期之前,腔体内表面应被加热到测试温度。

4.5.6.3 设备应具有措施,使腔体排空到真空设定点,使空气在蒸汽进入腔体之前得到应有的排除。

注:蒸汽进入腔体应不影响空气排除效果。

4.5.6.4 应监测、记录和检验温度和绝对压力值,是否在表 2 所述限值之内,选定的暴露条件见 GB 18281.3 或 GB 18282.1(见 4.1)给出的。

4.6 环氧乙烷灭菌抗力仪性能要求

4.6.1 测量准确度

环氧乙烷抗力仪应在表 3 所列限值范围之内对变量作测量。

表 3 环氧乙烷抗力仪仪表要求(测量与记录)

测量项目	单位	量程	分辨率	准确度(+/-) ^a	响应时间 ms
时间常数	HH:MM:SS	可选	00:00:01	00:00:01	—
温度	℃	25~80	0.1	0.5	≤500
真空	kPa	0~100	0.1	1.0	≤30
压力	kPa	100~200	0.1	3.5	≤30
相对湿度 ^b	%	20~90	1	5	15 000
灭菌剂浓度	mg/L	25~1 200	—	指标浓度的 5%	—

^a 测试条件范围内的准确度(见 4.1)。
^b 若相对湿度不由分压确定。

4.6.2 记录间隔

对表 3 中规定的每一测量项目,测量系统的记录间隔应不小于每 10 s 一个数据点。

应使用适宜的传感器,直接测量相对湿度和灭菌剂浓度,或在运行周期的稳态阶段由压力测量得出。

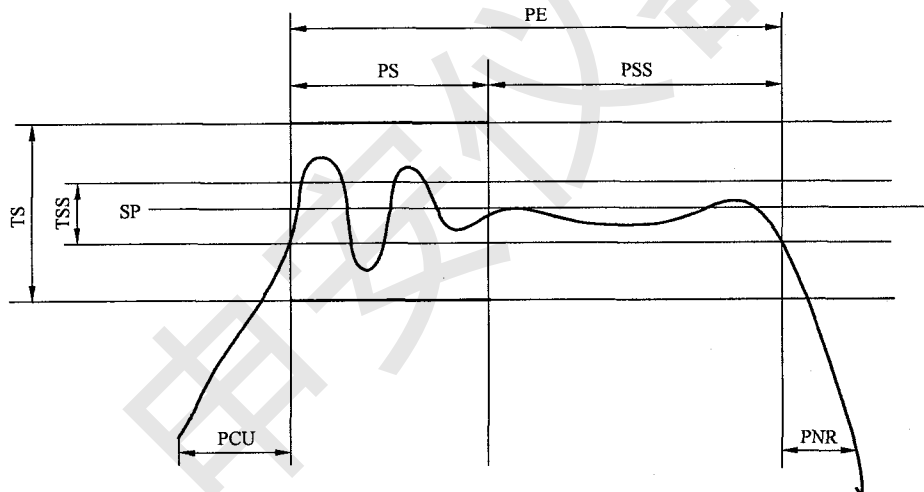
4.6.3 过程控制

对环氧乙烷抗力仪的过程控制应能够产生表 4 给出的条件。

表 4 环氧乙烷抗力仪机械设计/控制参数

参数	单位	量程	允差(+/-)
时间	HH : MM : SS	可选	00 : 00 : 01
压力	kPa	100~200	3.5
灭菌剂浓度	mg/L	200~1 200	目标的 5%
温度	℃	29~65	±1 ^a
相对湿度	%	30~80	10
真空	kPa	4~100	1.0
达到真空设定点时间	HH : MM : SS	≤00 : 01 : 00	—
上升期	HH : MM : SS	≤00 : 01 : 00	—
下降期	HH : MM : SS	≤00 : 01 : 00	—
稳定化期	HH : MM : SS	≤00 : 02 : 00	3.0 ℃

^a 在稳态期(见图 2)。



- PS——稳定化期；
- PSS——稳态期；
- PE——暴露期；
- PCU——上升期；
- PNR——零效反应点；
- SP——设定点；
- TS——稳定化允差；
- TSS——稳态域。

图 2 环氧乙烷抗力仪的温度稳定化时间

4.6.4 环氧乙烷抗力仪的通用要求

4.6.4.1 应采取措施确保测试样品不接触进入腔体内的液态环氧乙烷或聚合物微粒。因为可能会分层,可以使用混合器来达到均匀。

4.6.4.2 包括腔体和门的测试系统,应采取措施来维持内表面温度高于测试温度和相对湿度的露点。腔体环境在灭菌周期开始之前应达到热平衡条件。

4.6.4.3 在周期结束时进入的空气应经过滤器过滤,其应能除去不低于99.5%的0.5 μm微粒。

4.6.4.4 样品装载架宜能使指示物暴露在指示物制造商规定的测试条件中。

不同类型的指示物可能要求特制的装载架。为测试性能上的差别,装载架在结构上可能需要制成可以在垂直和水平不同方向上装载测试样品。在校验指示物标称性能时,咨询制造商的指导意见。

4.6.5 空气泄漏测试

采用4.4给出的方法测定时,空气泄漏率应不大于 $0.13 \text{ kPa}/\text{min} \times (54.8/V_c)$,其中 V_c 是腔体容积,单位为升。

4.6.6 环氧乙烷抗力仪的操作

4.6.6.1 设备应具有措施,使得腔体排空到低于真空设定点,使空气在水蒸气和环氧乙烷进入腔体之前得到应有的排除。

4.6.6.2 开始测试周期之前,腔体内表面应被加热到测试温度。

4.6.6.3 应监测、记录和检验温度和绝对压力值,是否在表4所述限值之内,选定的暴露条件见GB 18281.3或GB 18282.1(见4.1)给出的。

4.7 干热(加热空气)抗力仪性能要求

4.7.1 测量准确度

干热抗力仪应能在表5中给出限度内测量时间和温度。

表5 干热抗力仪仪表性能要求(测量与记录)

测量项目	单位	量程	分辨率	准确度(+/-) ^a	响应时间 ms
时间	HH:MM:SS	可选	00:00:01	00:00:01	—
温度	°C	120~200	0.1	0.5	≤500

^a 测试条件范围内的准确度(见4.1)。

4.7.2 记录间隔

对表5中规定的每一测量项目,测量系统的记录间隔应不小于每10 s一个数据点。

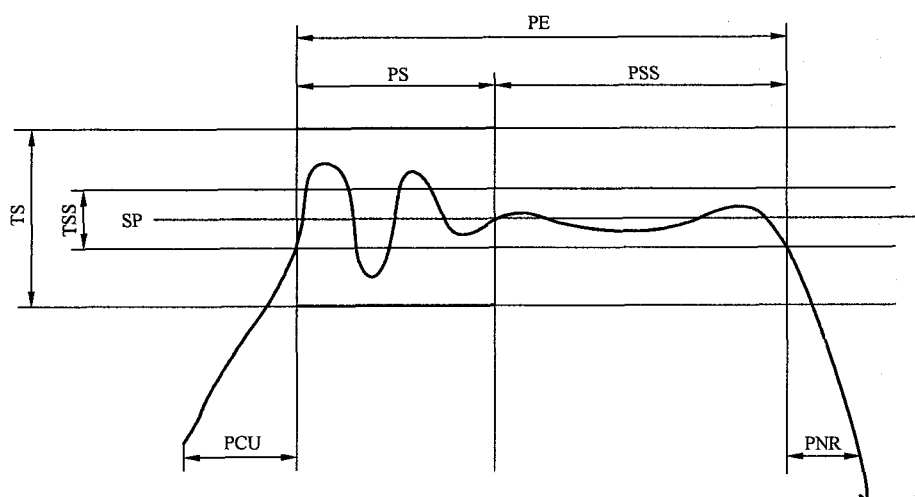
4.7.3 过程控制

对干热抗力仪的过程控制应能够产生表6给出的条件。

表6 干热抗力仪机械设计/控制系统规格

参数	单位	量程	允差(+/-)
时间	HH:MM:SS	可选	00:00:02
温度	°C	120~200	2.5 ^a
上升期	HH:MM:SS	≤00:01:00	—
下降期	HH:MM:SS	≤00:01:00	—
稳定化期	HH:MM:SS	≤00:02:00	4.0 °C

^a 在2 min 稳定化时间之后(见图3)。



- PS——稳定化期；
- PSS——稳态期；
- PE——暴露期；
- PCU——上升期；
- PNR——零效反应点；
- SP——设定点；
- TS——稳定化允差；
- TSS——稳态域。

图3 干热抗力仪温度允差的稳定化时间

4.7.4 干热(加热空气)抗力仪的通用要求

- 4.7.4.1 样品应置于适当样品夹上。样品架应对指示物性能不产生负面影响。
- 4.7.4.2 测试气体应符合指示物的预期用途(通常为空气)。

4.7.5 干热(加热空气)抗力仪的操作

- 4.7.5.1 开始测试周期之前,腔体内表面应被加热到测试温度。

这要求对腔体内表面和/或门按选定运行温度进行恒温控制。

- 4.7.5.2 应监测、记录和检验温度和绝对压力值,是否在表6所述限值之内,选定的暴露条件见GB 18281.3或GB 18282.1(见4.1)给出的。

4.8 汽化过氧化氢灭菌抗力仪的性能要求

4.8.1 测量准确度

过氧化氢(H₂O₂)抗力仪应在表7所列限值范围之内对变量作测量。

表7 汽化过氧化氢抗力仪仪表性能要求(测量与记录)

测量项目	单位	量程	分辨率	准确度(+/-)	响应时间 ms
时间	HH : MM : SS	可选	00 : 00 : 01	00 : 00 : 01	—
温度	℃	20~60	0.1	1.0	≤500
压力	kPa	0~102	0.01	0.25%	≤30
过氧化氢	mg/L	1~10	0.1	0.3	—

4.8.2 记录间隔

对表7中规定的每一测量项目,测量系统的记录间隔应不小于每秒一个数据点。

应使用适宜的传感器,直接测量灭菌剂浓度,或在运行周期的稳态阶段从压力测量得出。

4.8.3 过程控制

过氧化氢蒸汽抗力仪应能够产生表 8 给出的条件。

表 8 汽化过氧化氢抗力仪机械设计/控制参数

测量项目	单位	限度	刻度	准确度(+/-)
时间	HH : MM : SSS	可选	00 : 00 : 01	00 : 00 : 00.5
温度	℃	20~60	0.1	1.0
压力	kPa	0~102	0.01	0.25%
过氧化氢	mg/L	1~5	0.1	0.3

4.8.4 汽化过氧化氢抗力仪的通用要求

4.8.4.1 在周期结束时进入的空气应经过滤器过滤,其应能除去不低于 99.5% 的 0.5 μm 颗粒。

4.8.4.2 样品装载架宜能使指示物暴露在指示物制造商规定的测试条件中。

不同类型的指示物可能要求特制的装载架。为测试性能上的差别,装载架在结构上可能需要制成可以在垂直和水平不同方向上装载测试样品。在校验指示物标称性能时,咨询制造商的指导意见。

4.8.4.3 包括腔体和门的测试系统,应采取措​​施来维持内表面温度高于测试温度和相对湿度的露点。腔体环境在灭菌周期开始之前应达到热平衡条件。

4.8.4.4 腔体和样品架的接触表面,应用不影响灭菌剂浓度的材料制成。

4.8.5 空气泄漏测试

采用 4.4 给出的方法测定时,空气泄漏速率应不大于 0.5×10^{-2} kPa/min(0.05 mbar/min)。

4.8.6 汽化过氧化氢抗力仪的操作

4.8.6.1 设备应具有措施,使腔体排空到低于真空设定点,使空气和灭菌剂得到应有的排除。

4.8.6.2 开始测试周期之前,腔体内表面应被加热到测试温度。

4.8.6.3 应监测、记录和检验温度、灭菌剂浓度和绝对压力,是否符合 GB 18281.3 或 GB 18282.1(见 4.1)限值。

5 记录系统

5.1 测量系统

温度传感器应为符合 IEC 60751:2008 的 A 级的铂电阻、或符合 IEC 60584 标准的热电偶、或具有同等性能的其他传感器系统。

5.2 校准

校准应使用可追溯到现行有效或参考的国家标准或基准。

6 文件

6.1 概述

测试周期由一序列的阶段和步骤组成。这可以经由所需测试周期相关的时间、一个或多个变量坐标绘制图解描述。阶段为一个周期的组成部分,可作唯一性描述(例如,预真空、预处理、蒸汽充入、暴露、后真空、空气排放等)。步骤为一个阶段的组成部分,也具有唯一性描述功能,这些功能可在一个阶段内重复进行,选定的次数 n 次(比如,1[蒸汽-脉冲、真空]、2[蒸汽-脉冲、真空]、... n [蒸汽-脉冲、真空])。测试周期的文件用于记录组成已发生的一个测试周期的所有事件。阶段和步骤持续时间表明阶段和步骤分别所用时间。周期持续时间表明运行一个测试周期所需的整个时间。

6.2 至少应提供的信息

对于运行的每个测试周期,至少应记录下列信息:

- a) 阶段/步骤名称和相应设定点；
- b) 周期开始的日期和时间；
- c) 周期次数和抗力仪识别号码；
- d) 抗力仪仪表记录的数据；
- e) 操作员。

注：附件 D 给出了典型文献格式。

申安仪器

附录 A
(资料性附录)
附加性能要求——蒸汽

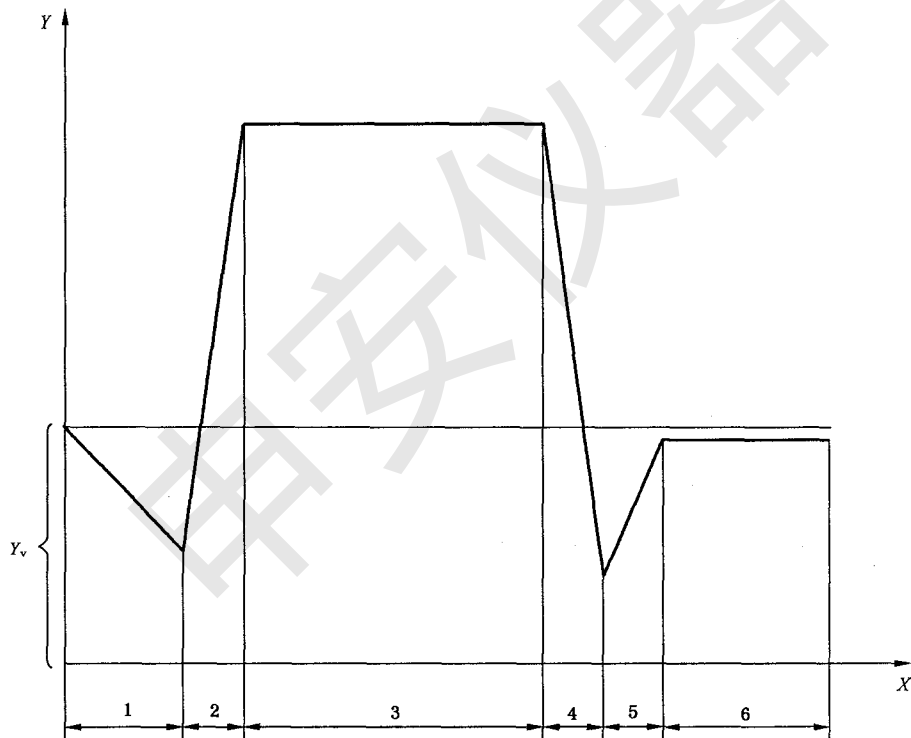
A.1 概述

用于评估各种类型蒸汽灭菌过程的生物与化学指示物,其性能可以受许多因素影响。按 GB 18281.2和 GB 18282.1 所述,进行日常测试,以确定指示物性能。除了这些规范性测试以外,也可使用其他测试来验证指示物是否适用于其预定用途。

若腔体内温度高于饱和蒸汽相对应的压力,就会出现蒸汽过热状态。

蒸汽过热是蒸汽灭菌中公认的故障状态。可以在抗力仪中人为地制造蒸汽过热,以评估化学和生物指示物检测这种状况的能力。

图 A.1 描述了蒸汽抗力仪用于饱和蒸汽灭菌暴露过程的典型顺序。



X——时间;

Y——蒸汽压力;

Y_v ——真空;

1——空气去除:通过排空阶段,从测试腔体中去除空气,达到选定的真空水平;

2——上升:蒸汽被注入测试腔体内,达到选定的测试温度;

3——暴露时间:测试腔体在选定的暴露时间内,维持在选定的测试温度上;

4——下降:测试腔体排气到所选定水平;

注:当腔体内压力下降到大气压力或更低时,腔体温度下降到低于指示物反应的水平。在后真空阶段冷却样品。

5——空气导入:测试腔体导入空气直至大气压力;

6——周期结束:从腔体内手动移出测试样品。

图 A.1 蒸汽测试顺序

A.2 腔体空气去除

指示物的性能因测试设备或指示物装置中的残留空气而有显而易见的区别。改变腔体空气去除水平,对使用各种不同真空水平与空气去除类型的过程的指示物而言,在上升到的选定的灭菌温度之前,可提供其所应具有的性能中的相关变化信息。如果采用该范围的测试,则应测试一系列真空深度,以描述产品性能特征。

A.3 抽真空或增压速率

可利用抽真空或增压速率的变化,来评估装置损害和导致的性能变化,速率变化与灭菌过程的压力变化率相关联。在抗力仪测试中,压力改变速率比常规应用中预期快得多。若抗力仪能够缓慢改变压力,则指示物的测试可使用缓慢增压和缓慢抽真空阶段进行。观察指示物性能的变化报告可以包括:

- a) 显示通过毛细作用的化学物质迁移而不是沿着预期通道带走;
- b) 因不稳定增强灭活特性(空气/蒸汽混合物)而导致的原始内包装膨胀;
- c) 分层化;
- d) 脱水/干燥与升华;
- e) 化学反应速率。

注:观察视窗或摄像有助于目视观察可能会影响指示物的物理变化。

A.4 特定变量反应

设计为对于多个变量或参数反应的指示物,它们可能对其中一个临界过程参数有部分或全部反应。指示物可以暴露于这些变量的各种不同组合,以便观察指示物反应。这可能包括暴露指示物于稍稍超出规定数值的温度或条件。

A.5 范围特性

指示物可以在超出制造商的规定的范围作测试,以便量化性能特征。对于指定类型的测试一般由所用的标准规定;任何时候若指示物设计或制造工艺发生变化,就可以进行这种类型的测试。

附录 B

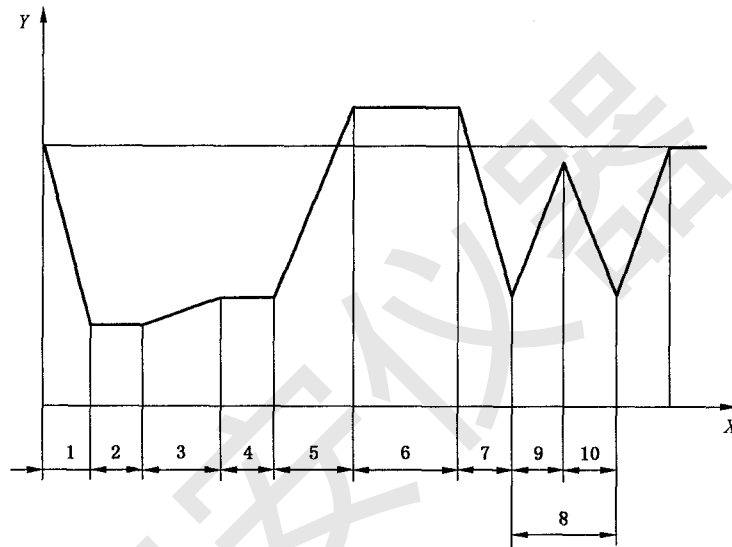
(资料性附录)

附加性能要求——环氧乙烷

B.1 综述

用于评估各种类型环氧乙烷灭菌过程的生物与化学指示物,其性能可以受许多因素影响。按 GB 18281.2和 GB 18282.1 所述,进行日常测试,以确定指示物性能。除了这些规范性测试以外,也可使用其他测试来验证指示物是否适用于其预定用途。

图 B.1 描述了环氧乙烷抗力仪用于环氧乙烷灭菌暴露过程的典型顺序。



X——时间;

Y——绝对压力;

1——预真空:见 B. 2a);

2——真空保持:见 B. 2b);

3——加湿:见 B. 2c);

4——湿度保持:见 B. 2d);

5——灭菌剂进入:见 B. 2e);

6——暴露:见 B. 2f);

7——排气或后真空:见 B. 2g);

8——空气冲洗:通过选定次数冲洗,测试腔体用空气加压到给定水平(9),排空到一定真空水平(10);

9——空气导入:见 B. 2h);

10——周期结束:见 B. 2i)。

图 B.1 用于环氧乙烷暴露过程的环氧乙烷抗力仪顺序

B.2 腔体空气去除

测试系统/指示物装置中的残留空气可导致指示物性能的明显差异。腔体空气去除测试,可以提供在环氧乙烷进入腔体之前,使用各种不同真空水平与机械式空气去除技术过程的指示物,应具有的性能中的相关变化信息。由此得出的结果比对指示物应有的相关性能要求:

a) 空气去除:空气从测试腔体内去除,达到选定真空水平;

- b) 真空保持:灭菌腔体在选定时间保持预真空水平,以使环境温度恢复到腔体设定温度,环境温度的下降为预真空冷却的结果;
- c) 加湿:低压蒸汽注入测试腔体内,直到获得选定测试湿度;
- d) 湿度保持:测试腔体保持选定时间的选定湿度水平,让测试样品与环境测试湿度平衡;
- e) 上升:测试腔体内用气态环氧乙烷(灭菌剂)加压,直到获得选定灭菌剂分压压力(灭菌剂浓度);
- f) 暴露时间:选定的温度、湿度和环氧乙烷(灭菌剂)浓度所维持的选定的时间;
- g) 下降:测试腔体内排空到选定真空水平,以除去大部分灭菌剂;
- h) 空气导入:测试腔体导入空气直至大气压力;
- i) 周期结束:从测试腔体手动移除测试物品。

B.3 抽真空或增压速率

可利用真空或增压比率的变化,来评估装置损害和导致的性能变化,速率变化与灭菌过程的压力变化率相关联。在抗力仪测试中,压力改变速率比常规应用中预期快得多。若抗力仪能够缓慢改变压力,则指示物的测试可使用缓慢增压和缓慢抽真空阶段进行。观察指示物性能的变化报告可以包括:

- 原始内包装膨胀;
- 分层化。

注:观测视窗有助于目视观察可能会影响指示物的物理变化。

B.4 规定变量反应

设计为对于多个变量或参数反应的指示物,它们可能对其中一个临界过程参数有部分或全部反应。指示物可以暴露于这些变量的各种不同组合,以便观察指示物反应。这可能包括暴露指示物于稍稍超出规定数值的温度或条件。

B.5 范围特性

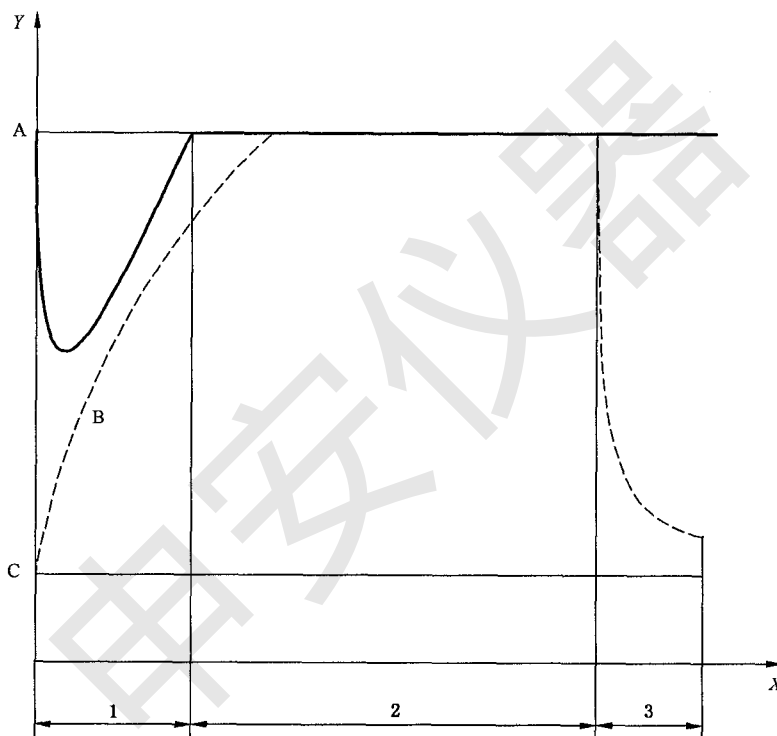
指示物可以在超出制造商的规定的范围作测试,以便量化性能特征。对于指定类型的测试一般由所用的标准规定;任何时候若指示物设计或制造工艺发生变化,就可以进行这种类型的测试。

附录 C
(资料性附录)
附加性能要求——干热

C.1 综述

用于评估各种类型的干热灭菌过程的生物与化学指示物,其性能可以受许多因素影响。按 GB 18281.2和 GB 18282.1 所述,进行日常测试,以确定指示物性能。除了这些规范性测试以外,也可使用其他测试来验证指示物是否适用于其预定用途。

图 C.1 描述了干热抗力仪用于干热灭菌暴露过程的典型顺序。



X——时间;

Y——温度;

A——暴露温度;

B——样品温度;

C——局部温度;

1——样品放置:测试样品放置于预热测试环境中,后者设计为在参照标准中的规定时间内复原选定的测试温度;

2——暴露时间:测试腔体按选定暴露时间保持选定测试温度;

3——周期完成:测试样品手动从测试环境中移除。

注:观察视窗或摄像有助于目视观察可能会影响指示物的物理变化。

图 C.1 用于干热暴露过程的干热抗力仪顺序

C.2 规定变量反应

设计为对于多个变量或参数反应的指示物,它们可能对其中一个临界过程参数有部分或全部反应。

指示物可以暴露于这些变量的各种不同组合,以便观察指示物反应。这可能包括暴露指示物于稍稍超出规定数值的温度或条件。

C.3 范围特性

指示物可以在超出制造商的规定的范围作测试,以便量化性能特征。对于指定类型的测试一般由所用的标准规定;任何时候若指示物设计或制造工艺发生变化,就可以进行这种类型的测试。

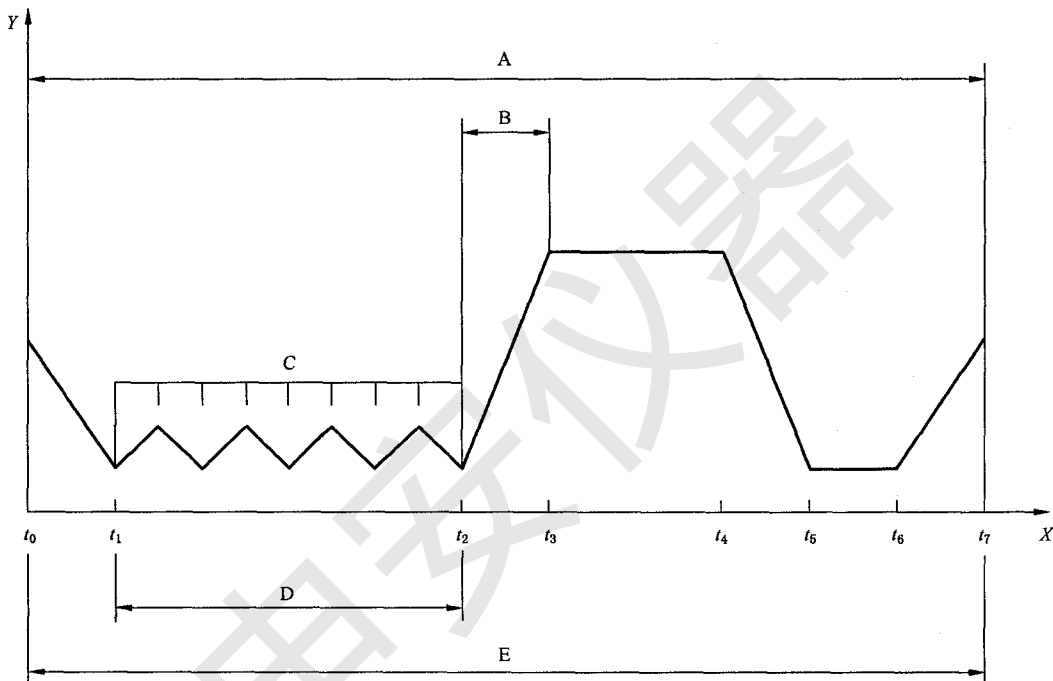
申安仪器

附录 D
(资料性附录)
抗力仪文件与抗力计算

D.1 概述

抗力仪存档文献提供每个运行周期的周期信息。这些数据可以用数字或图形表示,只要它们满足第 6 章的要求。

图 D.1 给出一种抗力仪暴露周期实例。



- X——时间;
- Y——测量的过程变量;
- A——周期(过程);
- B——阶段;
- C——步骤;
- D——阶段持续时间 = $(t_2 - t_1)$;
- E——周期持续时间 = $(t_7 - t_0)$ 。

图 D.1 抗力仪标准周期实例

D.2 相对湿度计算

D.2.1 相对湿度是环境中总体或局部分压力相对于饱和环境能够在给定温度上保持的总体或局部压力的比率数值。这种比率常表述为百分比相对湿度(%)乘以 100 的比率。相对湿度的典型测量方式是通过水蒸气在封闭环境中的局部分压测量所确定。可获得精度为±5%的结果。其数学表述如式(D.1):

$$RH = \frac{\text{水蒸气(在测试温度)的实际分压}}{\text{水(在测试温度)的饱和蒸汽压力}} \times 100\% \quad \dots\dots\dots (D.1)$$

例 1

测试温度:54.4 °C

在 54.4 °C 的饱和压力(蒸汽表):15.3 kPa

测量分压(加上湿度):8 kPa

$$RH = \frac{8 \text{ kPa}}{15.3 \text{ kPa}} \times 100\% = 52.3\%$$

D.2.2 相对湿度的原始测量最好采用直接测量的物理方法,使用容易校准并保持准确度的仪表,例如温度与压力测量装置。典型的直接测量湿度的方法是通过测量上述温度的局部压力,或依靠露点测量。

露点典型地用于环境监测,因为测量或响应时间通常慢于快速进程控制。露点测量使用镜子,镜子冷却到环境潮湿蒸汽的冷凝温度,镜子表面的冷凝形成用图像传感器和光发射源组合而探测到,冷凝温度就代表饱和温度或露点。露点可以表示为相对湿度形式,可以使用上述同一公式,但要用局部湿度分压替换蒸汽图表中露点的压力。只要杂质不会干扰露点测量,准确度一般在 1.5%。

例 2

环境温度:54.4 °C

测量露点温度:40.5 °C

在 54.4 °C 的饱和压力:15.3 kPa

在 40.5 °C 的露点饱和压力:7.6 kPa

$$RH = \frac{7.6 \text{ kPa}}{15.3 \text{ kPa}} \times 100\% = 49.7\%$$

D.2.3 间接相对湿度监测装置为:

- 电子相对湿度传感器;
- 电子吸湿性传感器;
- 光谱(红外线/紫外线)湿度计;
- 气相色谱仪(用于水成分分析)。

这些装置依据每个可变的描述条件和信号特性的校准列表,这些列表容易造成误差。与校准误差有关的是,与基准误差叠加、校准转移环境的一致性和精确度、测试点间的插值和原有的精度、设备校准状态下的线性和稳定性以及校准中疑问时提供规定量的参数数量相关。由于这个原因,测量系统较少依赖校准参数。

D.3 环氧乙烷浓度的计算

D.3.1 介绍

在初次气体注入,温度达到平衡状态之后,环氧乙烷在灭菌器中的浓度理论计算,以理想气体定律($pV=nRT$)¹⁾为根据。此理想化关系不能用于气体浓度的精确测定;但是,在环氧乙烷灭菌中涉及的温度和压力范围下,理想气体定律的测定被视为产生连续测试条件的适宜方法。给出下述假设:

- a) 环氧乙烷、水蒸气和空气(以及稀释剂气体,当使用时)混合物表现为理想气体;
- b) 混合物组成无损失,如吸收或吸附,即,初始混合物组成在整个周期中保持不变;
- c) 装气体容器的标称信息正确,气体混合物重量百分比在进入灭菌器中保持恒定;
- d) 压力读数为绝对单位。

D.3.2 计算

环氧乙烷浓度计算源自总压差,该总压力源于添加环氧乙烷加上载体或稀释剂气体以及灭菌器腔体内温度所形成。

由于添加环氧乙烷和稀释剂而致的总压差可以用式(D.2)表示:

1) p 表示压力; V 表示体积; n 表示摩尔量; R 表示气体常数; T 表示温度。

$$pV = nRT \quad \dots\dots\dots (D.2)$$

整理上式气体定律,得出环氧乙烷浓度计算,使用式(D.3):

$$c = \frac{Kp}{RT} \quad \dots\dots\dots (D.3)$$

式中:

- c——环氧乙烷浓度,单位为毫克每升(mg/L);
- K——给定稀释剂常数[见式(D.4)];
- p——环氧乙烷和稀释剂的总压差;
- R——气体常数(见表D.3);
- T——给定压力 p 的环氧乙烷和稀释剂气体混合物绝对温度。

$$K = \frac{4.4 \times 10^4 Mw}{Mw + 44(100 - w)} \quad \dots\dots\dots (D.4)$$

式中:

- M——稀释剂气体(多成分稀释剂气体)或稀释剂气体(单一成分稀释剂气体)平均分子量;
- w——环氧乙烷在稀释剂混合物中的质量分数。

表 D.1 和表 D.2 列出一些常见环氧乙烷/稀释剂公式的常数和分子量。

表 D.1 环氧乙烷/稀释剂常数, K

环氧乙烷/稀释剂	稀释剂分子量 平均分子量	K mg/g mol ^a
8.5%EO/91.5%CO ₂	44	3.74×10 ³
10% EO/63% HCFC-124/27% HCFC-22	121.49	9.989×10 ³
8.6% EO/91.4% HCFC-124	136.5	9.942×10 ³
20% EO/80% CO ₂	44	8.80×10 ³
100% EO	不适用	4.40×10 ⁴
^a 当计算 mg/L 时使用式(D.3)。		
注: 贮气瓶含有二氧化碳和环氧乙烷的混合物,以用于多次周期气体充气,每次充气都不会提供同样浓度的环氧乙烷。因此,压力测量不能正确指示环氧乙烷气体浓度,必须用一些其他方法来确定此参数。		

表 D.2 分子量

气体	分子量
环氧乙烷(EO)	44.0
HCFC-124	136.5
HCFC-22	86.47
70% HCFC-124+30% HCFC-22	121.49
CO ₂	44.0

D.3.3 计算、确定环氧乙烷浓度示例

例 3

假设使用 10%环氧乙烷和 90% HCFC-124/HCFC-22 作灭菌。气体注入之后压力提升为 155.74 kPa。若温度在气体注入结束时是 55 °C,则:

p=155.74 kPa
T=55 °C = 328 K

$$R = 8.314 \times \frac{\text{J}}{\text{mol} \cdot \text{K}}$$

见表 D.3 的气体常数。

$$K = 9.989 \times 10^3 \text{ mg/g mol}$$

使用式(D.3),环氧乙烷浓度为:

$$c = \frac{Kp}{RT} = \frac{9.889 \times 10^3 \times 155.74}{8.314 \times 328} = 570.5 \text{ mg/L}$$

例 4

假设使用 10%环氧乙烷作灭菌。气体注入之后压力上升到 29.43 kPa。若温度在气体注入结束时是 55 °C,则:

$$p = 29.43 \text{ kPa}$$

$$T = 55 \text{ °C} = 328 \text{ K}$$

$$R = 8.314 \times \frac{\text{J}}{\text{mol} \cdot \text{K}}$$

见表 D.3 的气体常数。

$$K = 4.40 \times 10^4 \text{ mg/g mol}$$

使用式(D.3),环氧乙烷浓度为:

$$c = \frac{Kp}{RT} = \frac{4.40 \times 10^4 \times 29.43}{8.314 \times 328} = 474.9 \text{ mg/L}$$

D.3.4 式(D.4)的衍生

因为大多数操作是记录环氧乙烷气体注入时的压力改变,式(D.4)计算环氧乙烷浓度,由环氧乙烷气体注入所导致的压力上升而得出,该气体包含或不包含单一稀释剂气体如二氧化碳或 HCFC-124。此公式提供计算环氧乙烷浓度的简单快捷方法,适用于灭菌器产品以及实验装置。

压力上升表达为:

$$p = p_{\text{暴露}} - p_{\text{增湿}}$$

见式(D.1)由增湿导致的压力上升。 $p_{\text{增湿}}$ 是发生增湿时的绝对压力,是由于增湿加上获得最后预真空压力(以绝对单位表达,如 psi, kPa, 或 mbar)所导致的压力上升。

用此值求压力,为得出任一气体混合物的环氧乙烷浓度 mg/L,式(D.3)被式(D.4)取代,使此混合物中环氧乙烷和稀释剂气体的分子量和质量分率也包括在内:

$$c = \frac{4.4 \times 10^4 Mwp}{[Mw + 44(100 - w)]RT}$$

式中:

M ——稀释剂平均分子量;

w ——混合物中环氧乙烷的质量分数。

要计算 M ,用下述表达式求平均分子量:

$$M = \sum_i M_i w_i$$

式中:

M_i ——稀释剂气体组成 i 的分子量;

w_i ——稀释剂(非环氧乙烷混合物)中稀释剂组成 i 的质量分数。

用下列公式求浓度:

$$c = \frac{4.4 \times 10^4 wp \sum_i M_i w_i}{E \sum_i [M_i w_i + 44(100 - w)]RT}$$

表 D.3 气体常数, R

压力	体积	温度	R
atm	cm ³	K	82.057
atm	L	K	0.082 05
bar	L	K	0.083 14
kg/m ²	L	K	847.80
kg/cm ²	L	K	0.084 78
kPa	L	K	8.312
kPa	m ³	K	0.008 312

注：
 1 atm=760 mmHg=29.92 inHg=14.70 psi=1.013 bar=1.033 kg/cm²=101.3 kPa(kN/m²)；
 1 L=1 000 cm³=0.035 32 ft³；
 1 m³=1 000 L；
 K=°C+273.15。

参 考 文 献

- [1] ISO 10013:1995 质量手册编写导则
- [2] ISO 11138-5 医疗保健产品灭菌 生物指示物 第5部分:低温蒸汽和甲醛灭菌过程生物指示物
- [3] ISO 11140-3 医疗保健产品灭菌 化学指示物 第3部分:B-D蒸汽穿透测试用2类指示系统
- [4] ISO 11140-5 医疗保健产品灭菌 化学指示物 第5部分:B-D空气去除测试纸和测试包
-

申安仪器