



中华人民共和国国家标准

GB/T 32310—2015/ISO 15882:2008

医疗保健产品灭菌 化学指示物 选择、使用和结果判断指南

**Sterilization of health care products—Chemical indicators—
Guidance for selection, use and interpretation of results**

(ISO 15882:2008, IDT)

2015-12-10 发布

2016-09-01 实施

中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局 发布
中国国家标准化管理委员会

目 次

前言	I
1 范围	1
2 术语和定义	1
3 总则	2
4 化学指示物分类	4
5 化学指示物的选择	8
6 化学指示物的使用	9
7 化学指示物的结果判断	10
8 无菌保证过程中的化学指示物	10
9 人员培训	11
10 存储与处置	11
11 标识	12
附录 A (资料性附录) BD 试验的背景	13
附录 B (资料性附录) 术语“变量”和“参数”的解释	15
附录 C (资料性附录) 整合指示物的要求的基本原理及其与 ISO 11138 规定的生物指示物性能和微生物灭活间的相互联系(摘自 GB 18282.1)	16
附录 D (资料性附录) 透气性能	22
附录 E (资料性附录) 指示物各组成部分的示意图	24
参考文献	25

前 言

本标准按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本标准使用翻译法等同采用 ISO 15882:2008《医疗保健产品灭菌 化学指示物 选择、使用和结果判断指南》。

本标准做了下列编辑性修改：

——按照 GB/T 1.1 的要求进行了一些编辑上的修改；

——删除了国际标准的前言；

——标准文本中及参考文献中出现的部分国际标准替换为对应的我国标准。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别这些专利的责任。

本标准由国家食品药品监督管理总局提出。

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、北京吉卡意科技有限公司、北京市医疗器械检验所。

本标准主要起草人：胡昌明、钱英杰、刘培、黄鸿新、黄秀莲。

医疗保健产品灭菌 化学指示物 选择、使用和结果判断指南

1 范围

1.1 本标准为化学指示物的选择、使用和结果判断提供指南,这些化学指示物应用于灭菌过程的定义、确认以及常规监测和全面控制。本标准中的化学指示物是通过物质的物理和/或化学变化来显示其暴露于灭菌过程,用于监视灭菌过程中的一个或多个变量。这些化学指示物不依赖于生命有机体的存活或失活。

1.2 本标准不适用于在物理去除微生物(例如过滤)的过程中所使用的指示物。

1.3 本标准也不适用于在组合过程[例如清洗消毒器或在线清洗(CIP)和在线灭菌(SIP)的组合过程]中使用的指示物。

2 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

注: ISO/TS 11139^[1] 提供了医疗保健产品灭菌的一系列术语和定义。

2.1

化学指示物 **chemical indicator**

非生物指示物 **non-biological indicator**

根据暴露于某一灭菌过程所产生的化学或物理变化,显现一个或多个预定过程变量变化的测试系统。

[ISO/TS 11139:2006,定义 2.6]

2.2

终点 **endpoint**

指示物暴露于规定的标定值后,出现的由制造商定义的可观察到变化的点。

[GB 18282.1—2015,定义 3.3]

2.3

指示物 **indicator**

指示剂与其衬底以最终应用形式的组合。

[GB 18282.1—2015,定义 3.5]

注 1: 指示物系统与特殊测试负载的组合也定义为指示物。

注 2: 见附录 E。

2.4

指示剂 **indicator agent; indicator reagent**

活性物质或活性物质的组合。

[GB 18282.1—2015,定义 3.6]

注: 见附录 E。

2.5

过程挑战装置 **process challenge device; PCD**

对某一灭菌过程构成特定抗力的装置,用于评价该灭菌过程的性能。

[ISO/TS 11139:2006,定义 2.33]

2.6

过程挑战位置 process challenge location; PCL

灭菌物品中灭菌介质最难到达的位置。

2.7

过程参数 process parameter

过程变量的规定值。

[ISO/TS 11139:2006, 定义 2.34]

注 1: 灭菌过程的规格包括过程参数及其允差范围。

注 2: 见附录 B。

2.8

过程变量 process variable

灭菌过程的条件,其变化可影响杀灭微生物效果。

[ISO/TS 11139:2006, 定义 2.35]

示例: 时间、温度、压力、浓度、湿度、波长。

注: 见附录 B。

2.9

抗力仪 resistometer

能够产生一特定灭菌过程中物理参数和/或化学参数组合的测试设备。

2.10

饱和蒸汽 saturated steam

处于冷凝和汽化平衡状态之间的水蒸气。

[GB 18282.1—2015, 定义 3.11]

2.11

标定值 stated value; SV

当指示物变化达到指示物制造商定义的终点时,过程关键变量的值或值的范围。

[GB 18282.1—2015, 定义 3.12]

2.12

可视变化 visible change

由制造商定义的,指示物暴露于一个或多个过程关键变量后,肉眼可视的变化。

注: 可视变化用于描述一类过程指示物的反应。

[GB 18282.1—2015, 定义 3.15]

3 总则

3.1 所有的化学指示物预期提供关于其在灭菌器、灭菌负载或过程挑战装置内放置处的条件信息。这些信息能提醒使用者注意潜在的灭菌过程失败。

3.2 化学指示物所提供信息的价值与指示物的分类、指示物的数量和放置位置有关,数量和放置位置在灭菌室或负载中要具有代表性。一种装载模式中的代表性放置位置宜在灭菌过程确认中被识别。

3.3 对于化学指示物基本性能的描述包括它的可视变化、渐进反应或“终点”反应。“终点”反应举例来说,可以是某种化学物质的熔化或者是产生规定颜色变化的化学反应。

3.4 许多不同类别的化学指示物适用于不同的灭菌监测需要并提供灭菌过程的信息。一些指示物只针对某一个特定的灭菌问题,例如未到达规定温度而导致的灭菌失败。其他指示物可能不仅仅是对一个过程变量起反应,而是同时对灭菌周期中多个过程变量起反应。

选择最适合的化学指示物类别宜考虑：

- 有效灭菌的特征是什么？
- 灭菌失败的原因？
- 指示物的性能特征？
- 产品放行时有哪些有效的无菌保证活动？

一旦选用了某种指示物，只有当它被使用者正确地使用，对其结果进行正确判断并采取合适的措施时，这个化学指示物在无菌保证中才有价值。

3.5 相同类别的化学指示物的反应特性和探测灭菌条件的方式可以不同。GB 18282.1—2015^[13]对化学指示物的分类是基于其性能特征(例如,不同的标定值)而不是对特定灭菌过程相关的化学或物理变化。例如在蒸汽灭菌过程中,某些化学指示物暴露在蒸汽中达到最短灭菌时间时才能达到其终点,某些化学指示物只有在灭菌温度达到下限时才能达到其终点,而某些化学指示物只有在灭菌时间和灭菌温度都达到下限后才能达到其终点,还有某些化学指示物只有在灭菌时间、灭菌温度和饱和蒸汽都达到下限后才能达到其终点。在任何情况下,使用者都要将指示物的反应与制造商定义的终点进行比较。

如果化学指示物不能达到其终点,使用机构宜按照文件规程调查存在问题的原因,至少要考虑如下几个方面因素：

- a) 灭菌器是否有故障导致指示物不能达到其终点？
- b) 产品和/或无菌屏障系统是否有改变？
- c) 无菌屏障系统内的负载密度是否增大或减小？
- d) 灭菌处理容器和/或模式是否有改变(例如箱子的数目的增加或降低,或者装载模式与灭菌确认中确定的模式不一致)？
- e) 灭菌器的校准和/或常规维护是否正确？
- f) 针对灭菌负载的灭菌程序的选择是否正确？
- g) 指示物的操作是否按照制造商的说明进行？
- h) 灭菌器的外部供给是否有变化以致影响灭菌周期的正常运行(压力、流速、蒸汽供给中的非冷凝气体等)？

注：对于更多的信息请参考特定过程相关标准 ISO/TS 17665-2^[20]、ISO 20857^[22]、ISO 11137-1^[7]、EN 14180^[24]和 EN 15424^[25]中的要求和指南。

3.6 GB 18282.1—2015^[13]确定了各种灭菌过程中的关键变量(见表1),当然可能其他因素也会对灭菌过程的效果产生影响。按指示物的类别和制造商的使用说明,一种特定的化学指示物可对变量中的一个、几个或者全部起反应。

表 1 灭菌过程变量

过程	标志 ^a	变量
蒸汽	STEAM	时间、温度和水(由饱和蒸汽传输)
干热	DRY	时间和温度
环氧乙烷	EO	时间、温度、湿度和环氧乙烷浓度
辐照	IRRAD	总吸收剂量
低温蒸汽甲醛(LTSF)	FORM	时间、温度、水(由饱和蒸汽传输)和甲醛浓度
气态过氧化氢	VH2O2	时间、温度、过氧化氢浓度,以及等离子(如适用)

^a 这些是标志,不适于翻译。

如果某个指示物只是应用于某个特殊的灭菌周期,那么产品上面应对此进行标注。例如,“**STEAM** 15 min 121 °C”意味着这个指示物应适用于 15 min、121 °C 蒸汽灭菌周期。“STEAM”这个词的外框表示这个指示物只能用于蒸汽灭菌过程。

3.7 三、四、五和六类化学指示物可以有制造商定义的一个或多个标定值(SV)。标定值确定了指示物反应的参数,以及为了达到可视变化,渐进反应和终点所需的暴露程度。标定值的详细信息可标记在指示物上、指示物的外包装上或随产品提供的说明上。可视变化用于描述一类过程指示物的反应。渐进反应是指示物暴露于一个或者多个过程变量后,发生渐进的可观察到的变化,用来评价灭菌过程所达到的程度。

标定值是制造商利用抗力仪进行测试所得到的结果。

抗力仪(GB/T 24628—2009^[21]给出了更多信息)是一种测试容器,可在很短的时间内达到所需的关键灭菌过程参数,这些参数在暴露阶段能够由抗力仪严格控制。由于灭菌器很难达到抗力仪中建立的反应特性和暴露条件,所以使用者很难利用灭菌器对指示物的标定值进行验证。具有抗力仪的第三方独立实验室可对制造商标明的标定值进行验证。由于化学指示物是在特定条件下进行的测试,所以有意或无意地暴露于超出制造商规定的参数条件(如过长的暴露时间、过低的温度和/或过低的灭菌介质浓度)会导致对结果的曲解。

所有的三、四、五和六类化学指示物均有达到其终点所必需的标定值。灭菌过程一般由一个最小值加一个上限来表示,如湿热灭菌过程中规定了一个最低灭菌温度和+3 °C 的上限。化学指示物的标定值一般与医疗保健产品灭菌过程的最小灭菌参数相联系。

化学指示物对无效灭菌条件的反应一般通过将其暴露于比标定值低的条件下测得。

4 化学指示物分类

4.1 概述

化学指示物是按预期使用目的来分类的。GB 18282.1—2015^[13]将化学指示物分为六类,每一类又可按不同的灭菌过程被进一步划分。分类结构仅是表明指示物的特征和使用目的,分类本身没有等级的差别。

化学指示物用于检测灭菌过程的关键变量是否达到了预定要求。分类本身只是表明它们的性能特征和使用目的。

每类指示物不同的性能特征可用于表达不同的信息,因此也就具有了不同功能。

所有的化学指示物都是基于化学和/或物理反应,引起颜色变化或化学物质的迁移。

如下对每类化学指示物的描述均以 GB 18282.1—2015^[13]的引用作为开头,这些引用部分定义了相应指示物的分类。

4.2 一类:过程指示物

过程指示物预期用于独立单元(如灭菌包、容器),用于表明该灭菌单元曾直接暴露于灭菌过程,并区分已处理过和未处理的灭菌单元。它们应对灭菌关键过程变量的一个或多个起反应(见 GB 18282.1—2015 中的 4.2)。

这类指示物被用于标识需处理的包裹,即区分未经灭菌处理和已经灭菌处理并由较高类别的指示物监测合格准备发放的物品。过程指示物指示灭菌“通过”并不表示灭菌条件达到要求。

过程指示物通常用于灭菌包装外可见区域。过程指示物的实例包括灭菌胶带和表面印刷有过程指示物的包装材料。这类指示物应用于灭菌物品外部,且直接与灭菌介质接触而不受包装的影响,因此只有出现较为重大的故障时,它们才显示灭菌不通过。过程指示物即便是暴露于并不太理想的灭菌条件

下,也会发生一个可视变化。

对于辐照灭菌来讲,GB 18282.1—2015^[13]只规定了 γ 和 β 辐照灭菌的过程指示物要求。

对于蒸汽灭菌来讲,GB 18282.1—2015中第8章的表1规定了蒸汽灭菌过程指示物的每个关键灭菌参数的允差范围(制造商在测试蒸汽灭菌过程指示物的性能时可接受的上下限),该表格在下面再次给出,见表2。

表2 用于STEAM一类指示物的测试和性能要求

测试环境	测试时间	测试温度	无变化或与制造商规定的可视改变有显著区别的变化	制造商规定的可视改变
饱和蒸汽	3.0 min±5 s	121 ⁺³ ₀ °C	可接受的结果	不可接受的结果
饱和蒸汽	10.0 min±5 s	121 ⁺³ ₀ °C	不可接受的结果	可接受的结果
饱和蒸汽	0.5 min±5 s	134 ⁺³ ₀ °C	可接受的结果	不可接受的结果
饱和蒸汽	2 min±5 s	134 ⁺³ ₀ °C	不可接受的结果	可接受的结果
干热	30 min±1 min	140 ⁺² ₀ °C	可接受的结果	不可接受的结果

注:干热测试用于保证蒸汽灭菌过程指示物只有在蒸汽存在的条件下才发生反应。

4.3 二类:用于特定测试的指示物

二类指示物预期用于相关灭菌器/灭菌标准中规定的特定测试步骤(见GB 18282.1—2015中的4.3)。

二类化学指示物最为广泛的应用是BD类测试,该测试使用符合GB 18282.3^[14]的测试单和符合EN 285^[23]的标准测试布包的组合。用于替代性BD类蒸汽渗透测试的指示物性能在GB 18282.4^[15]中详细规定。替代性BD类空气排除测试的指示物性能在ISO 11140-5^[16]中有详细规定,这些替代用指示物的形式可以是标准测试布包,或是现成的测试包,见附录A。

存在水分是蒸汽灭菌过程有效的关键。残留的空气会阻止蒸汽渗透,从而使水分只存在于被灭菌物品的表面。BD类测试二类指示物预期用于证实蒸汽迅速而均匀地渗透,同时也证实了空气被充分排除。这种情况通常是通过测试单上均匀一致的颜色变化来证实。测试失败的原因可能是蒸汽中存在非冷凝气体(例如织物清洗过程中使用织物调理剂)、不充分的空气排除或漏气。

由于BD类测试指示物是针对特殊暴露过程而设计的,这种特殊暴露过程可能并不同于一个有效的灭菌过程,所以它们并不适合作为常规灭菌周期监测的指示物。随意延长BD类测试的暴露时间或者忽视制造商的操作说明都会导致测试无效,测试结果也将没有任何意义。

BD测试的背景介绍见附录A。

4.4 三类:单变量指示物

单变量指示物应对灭菌关键变量的其中一个起反应,并用于表明其所暴露的灭菌过程中它所起反应的那个变量达到了标定值的要求(见GB 18282.1—2015中的4.4)。

单变量指示物只对灭菌过程关键变量中的一个变量起反应。这个变量及其标定值由制造商提供,该单变量指示物只用于监测这个过程变量。

例如,温度的单变量指示物只能指示温度是否达到其标定值的要求,而不能提供其他过程变量的信

息,如暴露时间或蒸汽是否存在。这个指示物能显示在灭菌室内或灭菌物品内特定位置处的温度是否达到下限。选择指示物时要注意这个指示物适合的最低过程温度。

单变量指示物宜采用其他方式作为补充来监测灭菌过程。

对单变量指示物的结果判断也宜注意。化学指示物的过程参数及其允差范围与灭菌过程的参数及其允差范围没有必然的联系。大多数的灭菌过程都不止有一个过程参数,灭菌成功需要所有这些过程参数均达到要求。表3(即GB 18282.1—2015的表7)列出了每个关键参数的允差范围(在制造商测试时化学指示物性能可接受的上下限)。

这些标定值在制造商进行测试的时候都是要预先设定测试条件,在测试过程中也要维持这个测试条件。

表3 三类和四类指示物的测试和性能要求

灭菌过程	测试点 ^a	测试时间 min	测试温度 ℃	灭菌介质浓度 mg/L	相对湿度 %
蒸汽	1	SV ^b	SV+0	—	—
	2	(1-25%)SV	SV-2	—	—
干热	1	SV	SV+0	—	—
	2	(1-25%)SV	SV-5	—	—
环氧乙烷	1	SV	SV+0	SV	>30
	2	(1-25%)SV	SV-5	(1-25%)SV	>30
低温蒸汽 甲醛(LTSF)	1	SV	SV+0	SV	—
	2	(1-25%)SV	SV-3	(1-25%)SV	—

注:多变量(四类)指示物测试的示例见GB 18282.1—2015^[13]。

^a 测试点1:当指示物在标定值条件下测试时应达到终点。
测试点2:当指示物在标定值减去允差的条件下测试时不应达到终点。

^b SV:标定值。

示例:

蒸汽灭菌化学指示物(三类:单变量指示物)。

标定值:121℃。

按照表3的要求,当制造商使用GB/T 24628^[21]规定的测试设备对这个三类单变量指示物在测试点1条件下进行测试时应显示测试“通过”,在测试点2条件下测试时应显示测试“不通过”。

测试点1是121℃,即标定值。

测试点2是121℃-2℃,即119℃。

因此这个指示物在121℃(测试点1)测试时应显示测试“通过”,在119℃(测试点2)测试时应显示测试“不通过”。

4.5 四类:多变量指示物

多变量指示物应对灭菌关键变量中的两个或多个起反应,并用于表明其所暴露的灭菌周期中它所起反应的那些变量达到了标定值的要求(见GB 18282.1—2015中的4.5)。

制造商声明多变量指示物达到其终点所需条件。这类指示物比过程指示物(一类)或单变量指示物(三类)提供更多信息,并且只有在其起反应的关键变量的标定值均符合时才能达到终点。

表3列出了每个关键参数的允差范围(在制造商测试时化学指示物性能可接受的上下限),见表3。

下面给出了一个多变量指示物性能的例子。尽管在这个例子中所有的参数被同时改变,但是制造商实际进行测试时只会改变一个或几个参数,而同时保持其他参数在标定值不变。

示例：环氧乙烷灭菌指示物（四类：多变量指示物）。

标定值：在浓度为 900 mg/L 时维持 60 min。

表 3 提供了该四类指示物的允差和限值（化学指示物性能可接受的上下限）。从表 3 中可得到在相对湿度大于 30% 时，60 min 的允差是 +0% 或 -25%，而 900 mg/L 的允差是 +0%/-25%。因此，该指示物在相对湿度大于 30% 时，灭菌时间小于 45 min [即 $(1-0.25) \times 60$]，环氧乙烷浓度低于 675 mg/L [即 $(1-0.25) \times 900$] 的条件下将不能达到终点。但在相对湿度大于 30% 时，灭菌时间超过 60 min，环氧乙烷浓度超过 900 mg/L 的条件下应达到终点。

具有上述标定值的指示物暴露于如下灭菌条件时，会发生如下反应：

暴露条件	符合表 3 要求的指示物
≤ 44 min 且 ≤ 650 mg/L	应显示灭菌失败
≥ 60 min 且 ≥ 900 mg/L	应显示灭菌通过

在这个例子中，该指示物可能不对温度和相对湿度发生反应，如果温度和相对湿度对这个指示物的性能有影响，制造商要作出说明。

4.6 五类：整合指示物

整合指示物应对所有灭菌关键变量起反应，产生的标定值等同或高于 ISO 11138^[8-10] 对生物指示物的性能要求（见 GB 18282.1—2015 中的 4.6）。蒸汽灭菌五类整合指示物的标定值要大于典型的蒸汽灭菌温度范围。

微生物会受到多个关键灭菌过程变量相互之间复杂关系的影响。化学指示物所受的影响与此有所不同，但能提供这些灭菌过程关键变量的信息，这就使得微生物灭活的评估并非必要。

蒸汽灭菌五类整合指示物要在 135 °C、121 °C 和两者之间的一个温度上有时间标定值，121 °C 的时间标定值大于 16.5 min。

干热灭菌五类整合指示物要在 160 °C、180 °C 以及 140 °C 或 170 °C 两者其一的温度上有时间标定值。

环氧乙烷灭菌五类整合指示物要在环氧乙烷浓度 600 mg/L 和相对湿度 60% 时，在温度 54 °C 和 37 °C 上有时间标定值；54 °C 的时间标定值应大于 30 min，37 °C 的时间标定值应大于 90 min。

按照定义，整合指示物将同时受到多个关键过程变量的影响。由于多个关键过程变量对指示物的作用是同时存在的，所以指示物未达到终点的原因不能指向某个特定变量。

GB 18282.1—2015^[13] 对五类整合指示物提出了详细的性能要求。

要了解五类整合指示物要求的原理及其与 ISO 11138^[8-10] 规定的生物指示物的要求和微生物灭活的关联性，见附录 C。

4.7 六类：模拟指示物

模拟指示物是灭菌周期验证指示物，它应对特定灭菌过程的所有关键变量起反应，它的标定值以特定灭菌过程的所有关键变量为基础设计（见 GB 18282.1—2015 中的 4.7）。

表 4 六类指示物的测试和性能要求

灭菌过程	测试点 ^a	测试时间 min	测试温度 °C	灭菌介质浓度 mg/L	相对湿度 %
蒸汽	1	SV ^b	SV+0	—	—
	2	(1-6%)SV	SV-1	—	—
干热	1	SV	SV+0	—	—
	2	(1-20%)SV	SV-1	—	—

表 4 (续)

灭菌过程	测试点 ^a	测试时间 min	测试温度 ℃	灭菌介质浓度 mg/L	相对湿度 %
环氧乙烷	1	SV	SV+0	SV	>30
	2	(1-10%)SV	SV-2	(1-15%)SV	>30
注：模拟指示物(六类)的测试示例见 GB 18282.1—2015 的附录 B。					
^a 测试点 1: 当在标定值条件下测试时应达到终点(通过条件)。 测试点 2: 当在标定值减去允差范围条件下测试时不应达到终点(不通过条件)。					
^b SV: 标定值。					

表 4 中定义的允差范围是所有指示物类别中最严格的。这些测试条件只能在标准的抗力仪中才能达到,医院灭菌器是不能达到的,因此模拟指示物对于确定某特定灭菌过程关键参数是否达到要求提供了一个高水平的保证。除非要测试的灭菌周期的参数确实应符合模拟指示物的标定值,否则的话测试结果很有可能是错误的或者容易引起歧义的。

按照定义,模拟指示物将同时受到多个关键过程变量的影响。由于多个关键过程变量对指示物的作用是同时存在的,所以指示物未达到终点的原因不能指向某个特定变量。

下面给出了一个模拟指示物性能的例子。尽管在这个例子中所有的参数被同时改变,但是制造商实际进行测试时只会改变一个或几个参数,而同时保持其他参数在标定值不变。

示例:

蒸汽灭菌指示物(六类:模拟指示物)。

标定值:3.5 min,134 ℃。

按照表 4 的要求,当制造商使用 GB/T 24628^[21]规定的测试设备对这个模拟指示物在测试点 1 条件下进行测试时应显示测试“通过”,在测试点 2 条件下测试时应显示测试“不通过”。

测试点 1 是 134 ℃,3.5 min,即标定值。

测试点 2 是 134 ℃-1 ℃=133 ℃,(1-6%)×3.5 min=3.29 min。

因此这个指示物在 134 ℃、3.5 min(测试点 1)测试时应显示测试“通过”,在 133 ℃、3.29 min(测试点 2)测试时应显示测试“不通过”。

5 化学指示物的选择

5.1 由于有很多不同的灭菌过程,所以化学指示物制造商会按照指示物的预期用途对其进行标记。化学指示物禁止应用于制造商规定之外的灭菌过程。按照制造商的描述为特定灭菌过程选择合适的指示物,并正确地使用及按照制造商的说明对结果进行判断均是使用者的责任。制造商提供的指示物标定值能帮助使用者选用合适的指示物。这些标定值可在产品或者随附的印刷品上找到。

5.2 化学指示物用于证实灭菌过程的一个或多个关键参数是否达到要求,单就其本身来讲并不足以证实灭菌过程的有效性。灭菌过程有效性的证实需包括灭菌确认,设备的维护、校准和正确使用,物理监测,合适时使用化学和/或生物指示物。当灭菌过程的任何变量超出规定限值时,灭菌器都要停用并调查原因。只有在灭菌器的异常被纠正以后才能再次投入使用。

5.3 应建立用于评估灭菌过程中任何偏差的体系和程序,对于任何偏差被接受的原因应被完整地记录并形成文件。

5.4 化学指示物的类型很多,每类都有其特殊的反应特性。对于每一个被测量的参数它们可能会有不同的标定值,因此对同样的灭菌过程,不同的化学指示物会具有不同的挑战性。

5.5 制造商宜提供其产品的可靠性、安全性和性能特征的相关信息。此外,化学指示物的制造商还应提供文字信息,包括如何判断指示物的反应结果、灭菌后物品存储过程中指示物维持其终点稳定性(若适用)的可靠程度、指示物所反应的过程参数、指示物的存储条件、保质期等。使用者有责任去阅读并理解这些信息。使用指示物超出其标定值范围将造成所得结果的误解,但这并不意味着这个指示物有问题。

6 化学指示物的使用

6.1 一类过程指示物

一类过程指示物的用途是区分灭菌物品与未灭菌物品,而不是监测灭菌参数是否达到要求。

指示物胶带、指示物标签或包含指示物的包装材料宜位于所有灭菌物品的表面。灭菌后要对其进行检查以证实发生了可视变化,从而确定物品经历了灭菌过程。

6.2 二类指示物

蒸汽渗透或空气排除测试在灭菌室空载时运行。制造商的使用说明书宜规定指示物的用途。

6.3 三、四、五、六类指示物

三、四、五、六类指示物能提供其放置位置处的关键变量信息。有很多因素可以影响这些关键变量是否达到要求,例如负载内容、装载模式、灭菌室内的位置、包装材料与技术、蒸汽质量和灭菌器故障。

对于有包装的负载,化学指示物应被放置于包裹、托盘或灭菌盒中灭菌介质最难到达的区域。这些区域可以在也可以不在包裹、托盘或灭菌盒或灭菌室的中心。托盘或灭菌盒的每一层也可分别放置指示物进行监测。每个包裹内分别放置指示物对于监测灭菌室内不同位置的灭菌效果很有益处。在灭菌过程确认中就要得到灭菌室和/或负载内灭菌介质最难到达区域的相关信息。指示物只有被放置于具有代表性灭菌条件的位置时,所提供的信息才具有代表性。

对于未包装负载,可以将指示物放置于负载内或托盘上。

6.4 配合过程挑战装置使用的指示物

过程挑战装置是对灭菌过程中灭菌介质的穿透挑战。过程挑战装置的性能宜与灭菌方式、灭菌器类型和负载内容相关。没有适用于任何灭菌器和灭菌程序的通用过程挑战装置。过程挑战装置的性能和挑战性是指示物与过程挑战装置组件的共同作用;任何的变动,如使用另一种指示物,将影响过程挑战装置的性能。

某些过程挑战装置能代表某种定义的灭菌物品或灭菌物品与无菌屏障系统的组合。它们可被用于开发和定义某个灭菌过程。很多商品化的过程挑战装置被用于评价灭菌介质对参考负载的穿透程度。但应注意这些过程挑战装置是对灭菌过程的挑战,而不代表灭菌负载。

过程挑战装置的性能和使用已经确认,可在灭菌过程的常规监测中被用于证实特定的过程性能。例如可参见 ISO 17665-1:2006 中的 10.5。

当使用商品化的过程挑战装置指示物时,为了获得更值得信赖的监测结果,其在灭菌室和灭菌负载内的放置位置应预先经过确认,以保证该处为灭菌介质最难到达的位置,即为过程挑战位置(PCL)。大多数情况下这个过程挑战位置只能通过估计来确定,所以在实际使用过程中也可以在同一灭菌室内同时放置多个过程挑战装置。

过程挑战装置的性能与灭菌方式、灭菌器类型和负载内容相关,没有适用于任何灭菌器和灭菌方法的通用过程挑战装置。不同的灭菌物品,如管腔器械(烧杯、盆、管路),多孔负载(亚麻、布料、织物)和不透气负载(实心及外科的器械)可由不同类型的过程挑战装置代表。

选择过程挑战装置时需考虑：

- a) 过程挑战装置内放置化学指示物的位置应是灭菌介质最难到达的；
- b) 过程挑战装置的设计应与灭菌物品类型和灭菌程序相关；
- c) 化学指示物不应干扰过程挑战装置的性能；
- d) 过程挑战装置和负载的潜在影响。

7 化学指示物的结果判断

7.1 总则

一个完整的无菌保证计划包含了各个方面的处理,包括清洗、去污、准备和包装、装载到灭菌器中、灭菌、灭菌后物品的处理、合适条件下的包装存储、发放和直到用户使用前的任何处理。灭菌过程的常规监测与控制是整个无菌保证计划的重要组成部分。符合 GB 18282.1—2015^[13]的化学指示物按照制造商的建议正确使用时能提供灭菌过程的有用信息。化学指示物的使用频率和在每个灭菌周期或负载使用的数量由国家法规、推荐性文件和/或灭菌器使用单位来决定,GB/T 19974—2005(ISO 14937:2000, IDT)中的 E.7 提供了相关的信息。

化学指示物能明确地区分标定值达到的位置和标定值不能达到的位置。因此,化学指示物的终点变化应是清晰明了的。指示物通过反应和不通过反应的例子可从制造商处获得,且能让使用者清楚地理解。

7.2 化学指示物反应

化学指示物只有在特定位置的特定参数达到要求时才能产生相应的指示。在放置化学指示物时宜注意其放置位置应具有负载的代表性或是最难灭菌的区域。化学指示物宜被看作是完整的无菌保证计划的一个组成部分。

7.3 显示“不通过”的化学指示物反应

如果化学指示物未能达到终点,那么使用机构要执行相应的文件化规程。当指示物显示灭菌“不通过”时,不宜认为是指示物的功能发生异常,而要判断是灭菌过程出现了故障。需要调查指示物不通过的原因。

8 无菌保证过程中的化学指示物

8.1 总则

化学指示物无论是用于灭菌物品的内部还是外部,都是用于监测灭菌过程的特定关键参数是否达到要求。

设计好的一个放置和评价化学指示物的计划：

- 是灭菌器的安装鉴定、操作鉴定和性能鉴定的一部分,即确认的一部分；
- 是常规过程监测的一部分；
- 有助于诊断过程中的故障；
- 有助于检测包装问题(如包装过大或过密)；
- 有助于检测装载问题(如倾斜的盆如果放置不正确可能会积聚空气)；
- 显示未经处理的负载；
- 有助于检测灭菌器中与空气排除和蒸汽渗透或保持灭菌温度相关的故障,也有助于检测灭菌介质的供应异常。

使用部门宜将所有处理都建立相应的文件化程序。因为医疗器械的再处理由很多步骤构成,可包括清洗、去污、拆分、检查、再组装、包装、最终灭菌、存储和处置。因此很有必要建立相应的方式来区分每一处理阶段物品的状态。例如,一类指示物用于区分灭菌物品与未灭菌物品。

完整的无菌保证计划包括产品的识别和追溯;灭菌器的校准、维护及有效性测试;灭菌周期的物理、化学和生物监测。无菌保证不能完全依靠无菌保证计划的某一部分,如使用各种监测器材。无菌保证需要连续不断地对灭菌器的各方面性能、灭菌过程进行持续的监控,并持续地符合已经建立的策略和程序。

物理、化学和生物监测方式的正确使用要求对每一种检测方式要有充分的理解,理解每种方式的应用范围及其所能检测到的灭菌过程的相关问题。机械或物理监测器材包括时间、温度和压力记录设备和仪表,对灭菌周期的变量提供实时评估,并尽快地检测到灭菌器的故障。然而机械或物理的监测只能显示灭菌室内的灭菌变量是否达到要求,但是不能检测到不恰当装载模式或包装结构所造成的问题。化学指示物借助于特定的物理或化学变化可以对灭菌器内的一个或多个变量起反应(如时间、温度、饱和蒸汽的存在、湿度、环氧乙烷浓度、辐照剂量)。一个化学指示物的终点不是证明其所监测的物品是无菌的,而是证明其所监测的物品经过了特定条件的灭菌处理。化学指示物能快速检测到灭菌器内出现了某些问题,避免潜在有菌的物品被发放使用。

化学指示物在诊断灭菌条件相关的关键参数是否达到要求的问题很有用。有效使用化学指示物,需要对指示物的类别和它们能检测哪些灭菌过程中存在的问题有充分的理解。对化学指示物任何结果都要采取一个恰当的行动。某种化学指示物只针对某一特定灭菌过程,然而同一类别的不同指示物可在相同的灭菌周期中显示不同的反应。

8.2 记录保存

化学指示物或其监测结果的描述可作为灭菌记录的一个部分。如果这些灭菌记录是质量管理体系(例如 GB/T 19000^[4] 系列标准)的一个组成部分,它们宜能被追溯至所涉及的灭菌周期,最好能追溯到患者。指示物的结果宜由一个专门受过培训的专职人员来评价,监测结果的记录应包括日期、灭菌器标识、负载编号和记录的过程变量。根据国家和/或地区相应的要求,指示物结果要保存不同的期限,所有指示物结果均可手工或电子保存。

9 人员培训

化学指示物的使用要有书面的步骤。负责指示物放置和回收的人员要进行再处理步骤和对化学指示物的选择、使用和结果判断的培训。培训宜包括无菌物品再处理区域的所有工作人员、任何涉及无菌物品使用的人员和化学指示物判断人员。化学指示物终点的判断是相当重要的。

培训宜周期性实施和回顾,并文件化。

10 存储与处置

化学指示物的制造商或供应商有责任为用户提供正确存储指示物 and 如何处置灭菌前或灭菌后的指示物的信息。

化学指示物的性能可受使用前的运输或存储条件、使用方法、灭菌后的处理技术和灭菌后指示物稳定性等多种因素影响。因此,需要遵守化学指示物制造商所提供的存储和使用的规定。不正确执行这些规定会影响指示物的完整性和性能,并导致对灭菌过程有效性的错误判定。

过了有效期的化学指示物不宜再使用。

11 标识

11.1 概述

化学指示物的标识宜包括 GB 18282.1—2015^[13]要求的所有信息。11.2~11.4 再次给出这些信息。

11.2 指示物标识

指示物应清楚地标记其所适用的灭菌过程类别,对于三、四、五和六类指示物还要标记标定值。当指示物的尺寸或形式不允许以每厘米 6 个字符大小的字体或更大字体来标记这些信息,那么应标记在包装标签或使用说明上。

11.3 过程标识

如果指示物用于特定的灭菌周期,那么这个信息应在指示物上表明或以符号标记,例如: STEAM
121 °C 15 min。

11.4 包装标识

每包指示物或随包装所带的技术手册应含有如下信息:

- a) 指示物会发生的变化;对于颜色变化的指示物在其颜色变化不能被充分描述时,应提供颜色发生变化时的颜色范围样本和不发生变化时的颜色范围样本;
- b) 指示物起反应的关键变量及其标定值(如适用);
- c) 指示物的类别、适用的灭菌过程和预期用途;
- d) 使用前后的存储条件;
- e) 在规定存储条件下的失效期,或生产日期和有效期,并按 ISO 8601^[3]要求进行标注(即: YYYY-MM);
- f) 便于追溯的唯一代码(如批号);
- g) 正确的使用说明,以保证指示物的正常性能;
- h) 任何可能遇到对指示物性能产生影响的物质或条件;
- i) 使用过程中或使用前后的安全警告;
- j) 制造商或供应商的名称和地址;
- k) 完全变化或不完全变化的指示物按制造商的说明进行存储时,可能发生的任何改变。

注:国家或地区的法规可能会有附加的或不同的要求。

附录 A
(资料性附录)
BD 试验的背景

1963年, Bowie和他的同事们发表文章^[26]描述了一个简单测试预真空灭菌器的真空系统是否功能正常的方法。预真空灭菌器在灭菌室泄漏或真空泵异常时,例如漏气或者去除空气不充分,会影响灭菌。灭菌室内一定量的空气存在会形成气团,从而影响饱和蒸汽对灭菌包裹的穿透。在温度上升至灭菌温度时,气团处的温度几乎总是比其周围蒸汽的温度要低。最初,测量真空系统有效性的方法是在一个特定测试包内放置热电偶,再将这个测试包放置于灭菌室的排汽口。在 Bowie的文章中,用灭菌指示胶带以圣·安德鲁(St. Andrew's)十字形粘在一张纸上组成测试纸,并将该测试纸放置于一个亚麻布测试包。测试包由洗涤前尺寸至少为 36 in×24 in(约 91.5 cm×60 cm)的亚麻布巾叠成,沿长轴折叠两次,再对折一次,折成八层布。布巾的总数量因布的厚度不同而变化,但是多块布巾叠起来后其总厚度在 10 in~11 in(大约 25.5 cm~28 cm)之间。当在一个功能正常的灭菌器内单独进行测试时,当灭菌在 134 °C 维持 3.5 min 时,测试包内测试单上的指示胶带的线条会变成均匀一致的黑色。测试成功表明蒸汽快速穿透,空气被充分排除和无明显漏气。如果操作正确,这个灭菌器能对物品进行有效灭菌。一般每天在灭菌器预热到运行温度后进行这个测试。

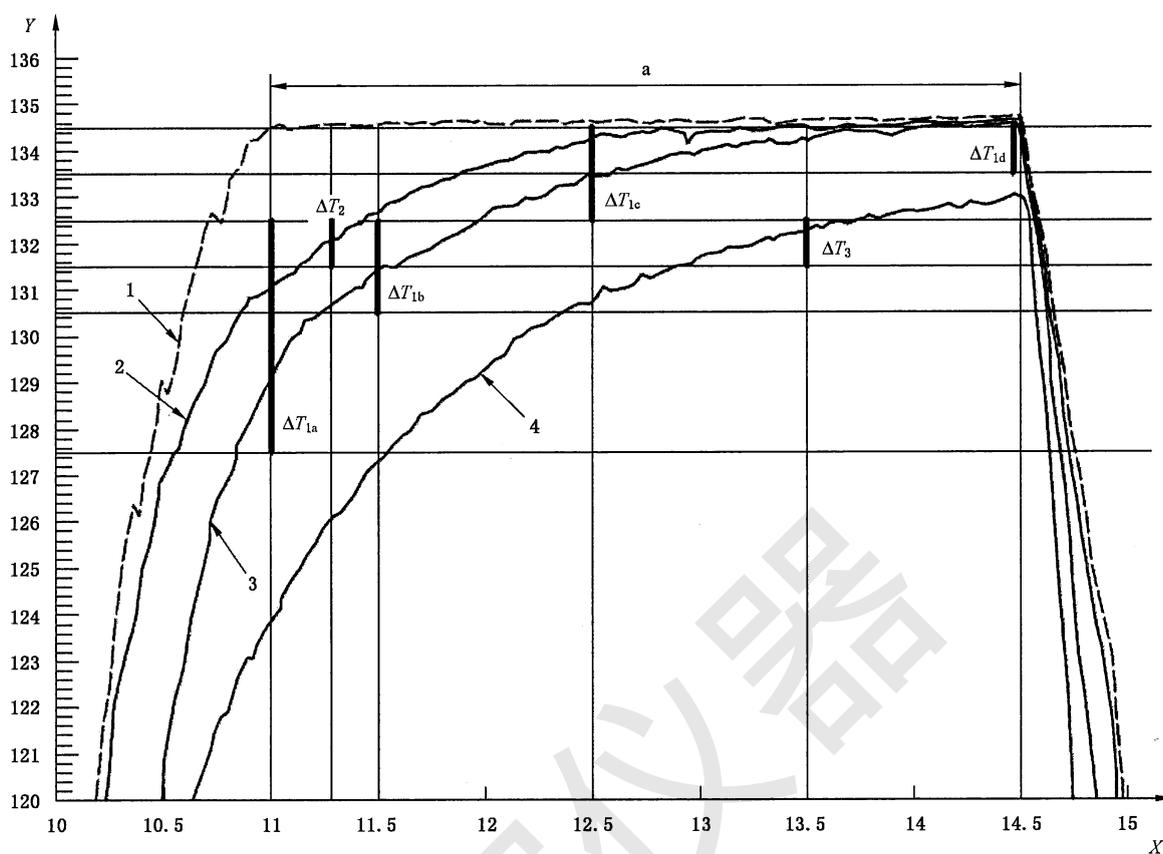
当前均使用预先印刷好的测试单,原因是指示胶带不能覆盖整个测试单,当残留空气聚集在指示胶带不能覆盖的区域时,这部分的空气是不能够被探测到的。

正如之前提到的,有三个与 BD 类测试相关的标准分别是 GB 18282.3^[14]、GB 18282.4^[15] 和 ISO 11140-5^[16]。

有这几个不同的标准是因为世界上不同国家和地区对 Bowie 的试验有着不同的理解。一些国家认为这是一个空气排除测试,从而对测试合格采取自己特有的标准,而另外一些国家认为这是一个蒸汽渗透测试,从而也有着相应的接受标准。事实上二者都有道理:灭菌器如果不能很好地排除空气,那也不可能符合要求的蒸汽渗透。一次性或替代性测试包都要与标准的棉布单或棉布包相比。表 A.1 描述了这几个标准对 BD 类测试中使用材料、通过与不通过条件的最小值等方面的明显区别。更详细的标准要求可参见参考文献。

表 A.1 GB 18282.3、GB 18282.4 和 ISO 11140-5 的比较

标准	GB 18282.3 ^[14]	GB 18282.4 ^[15]	ISO 11140-5 ^[16]
参考测试包	EN 285 ^[23]	EN 285 ^[23]	ANSI/AAMI ST46 ^[28]
测试包重量	(7±0.2) kg	(7±0.2) kg	(4±0.5) kg
测试包密度	0.42 kg/dm ³	0.42 kg/dm ³	0.20 kg/dm ³
测试包尺寸	220 mm×300 mm×250 mm	220 mm×300 mm×250 mm	250 mm×300 mm×(250 mm~280 mm)
通过准则	在整个灭菌温度维持阶段,测试包内的温度与排汽口的温度相差不超过 0.5 °C	在整个灭菌温度维持阶段,测试包内的温度与排汽口测得的设定温度相差不超过 1 °C	在整个灭菌温度维持阶段,测试包内的温度与排汽口的温度相差不超过 0.5 °C
失败准则	在整个灭菌温度维持阶段,测试包内的温度比排汽口的温度低 2 °C~3 °C	在灭菌温度维持阶段的开始,测试包内的温度比排汽口的温度低 2 °C~7 °C,在灭菌温度维持阶段开始后的参考失败期结尾(+30 s),测试包内的温度比排汽口的温度低 2 °C~4 °C,在整个灭菌温度维持阶段的结尾,测试包内的温度比排汽口的温度不低于 1 °C	在整个灭菌温度维持阶段(134 °C, 3.5 min)完成前 1 min 测试包内的温度比排汽口的温度至少低 2 °C



说明：

X ——以 min 为单位的时间；

Y ——以 °C 为单位的温度；

a ——灭菌温度维持阶段。

图 A.1 测试失败条件的例子

图 A.1 表明了表 A.1 中所列的测试失败条件的例子，包括：

- 排汽口参考点温度(曲线 1)(在灭菌温度维持阶段)；
- 当测试包(GB 18282.3^[14]规定的 7 kg 包)几何中心部位温度降低的范围(ΔT_2) 如图所示(见曲线 2), 指示单应显示测试失败；
- 当测试包(GB 18282.4^[15]规定 7 kg 包)几何中心部位温度降低的范围(ΔT_{1a} 、 ΔT_{1b} 、 ΔT_{1c} 、 ΔT_{1d})如图所示(见曲线 3), 替代指示物应显示测试失败；
- 当测试包(ISO 11140-5^[16]规定 4 kg 包)几何中心部位温度降低的范围(ΔT_3) 如图所示(见曲线 4), 指示单或预组装指示物应显示测试失败。

附 录 B

(资料性附录)

术语“变量”和“参数”的解释

论及改变微生物灭活效果时,GB 18282.1—2015^[13]把“参数”定义为过程变量的特定值,把“变量”定义为灭菌过程的一个条件。这些术语在 ISO/TS 11139^[11]中做了稍许修改,它们的前面被加上“过程”一词。

例如,在干热灭菌中有温度和时间这两个“变量”或“过程变量”。这两个变量所对应的“参数”或“过程参数”可能是 160 °C 和 120 min。

申安仪器

附录 C

(资料性附录)

整合指示物的要求的基本原理及其与 ISO 11138 规定的生物指示物性能和微生物灭活间的相互联系
(摘自 GB 18282.1)

C.1 蒸汽

C.1.1 前言

当暴露于灭菌过程关键变量时,整合指示物的反应方式与生物指示物(BI)的反应方式类似。基于本标准的目的,蒸汽灭菌整合指示物的性能与 ISO 11138-3^[9]规定的蒸汽灭菌生物指示物的要求密切相关。C.1.2 提供了 4.6 规定的五类整合指示物的相应的背景信息和性能要求的具体原则。

C.1.2 背景信息

ISO 11138-3^[9]规定用于蒸汽灭菌的生物指示物的 D_{121} 值不应小于 1.5 min,菌量不应少于 1×10^5 , z 值 > 6 。

许多嗜热脂肪杆菌芽孢(*Geobacillus stearothermophilus*)的 z 值通常更加接近 10(GB/T 19972),与湿热灭菌过程确认相关的理论计算通常使用 $z = 10$ (Pflug^[27]),例如: F_0 。

生物指示物的性能也可由存活杀灭窗口期(survivor kill window,SKW)来定义,采用 121 °C 和上述规定的最小值。典型值为 4.5 min 存活,13.5 min 杀灭。

通过下面公式计算存活杀灭窗口期(survivor kill window,SKW):

$$\text{存活时间} = (\lg P - 2) \times D_{121} \quad \dots\dots\dots (\text{C.1})$$

$$\text{杀灭时间} = (\lg P + 4) \times D_{121} \quad \dots\dots\dots (\text{C.2})$$

式中:

\lg ——以 10 为底的对数;

P ——标称菌量;

D_{121} ——121 °C 时的 D 值,单位为分(min)。

C.2 整合指示物的标定值(SV)与生物指示物(BI)灭活之间的联系

为获得微生物数量至少为 1×10^{-6} 的灭菌水平,有必要将一个 $D_{121} = 1.5$ min、菌量为 1×10^5 的生物指示物暴露于 121 °C 饱和蒸汽中达 16.5 min。因为:

$$(\lg 10^5 - \lg 10^{-6}) \times 1.5 = 16.5 (\text{min}) \quad \dots\dots\dots (\text{C.3})$$

因此,五类整合指示物的最低标定值,即在 121 °C 达到终点的时间,应不低于 16.5 min。因此,通规定最小标定值为 16.5 min,将整合指示物的终点和等效生物指示物的灭活水平之间建立起了直接的联系,而这个灭活水平也就是灭菌的最终目的。

当制造商规定的整合指示物在 121 °C 时的标定值大于 16.5 min 的时候,当它达到终点时就可以获得更高的灭菌水平(即更大的灭菌安全系数)。无论如何,整合指示物在进行测试时暴露标定值时间,宜达到或超过其终点。

以上描述的是整合指示物通过或可接受条件。

关于失败条件,理论上对于单个生物指示物来讲,当灭菌时间达到将存活微生物杀灭至小于一个

时,这个指示物将显示不生长。但是,当实际使用多个生物指示物时,由于生物系统的自然差异,所需的暴露时间需要超过上述的规定时间。典型地,如果将 50 个或更多个生物指示物进行测试,若要达到灭菌后经培养显示无阳性生长,所需的暴露时间是将菌量杀灭至小于 10^{-2} 理论水平(GB/T 19972^[17])。存活杀灭窗口期的确定表明了所需增加的暴露时间。因此,采用 $(\lg P + 4) \times D$ 的暴露时间来定义杀灭时间,即在杀灭至一个存活的微生物后再减少 4 个对数值,也就是 1×10^{-4} 。也可以推测,生物指示物在达到 10^{-2} 暴露水平时,将会显示阳性生长,达到 10^{-4} 暴露水平时就不会显示生长。

将最大菌量为 10^5 和 $D=1.5$ min 的生物指示物,在 121 °C 时减少 7 个对数值而达到 10^{-2} 的杀灭水平作为标准,以此定义整合指示物的失败反应。失败反应的暴露时间为:

$$(\lg P + 2) \times D = 10.5(\text{min}) \quad \dots\dots\dots(\text{C.4})$$

因此,当整合指示物暴露于 121 °C 的干饱和蒸汽下 10.5 min 时,不宜达到其终点。然而,制造商规定 121 °C 的标定值可能大于 16.5 min,在这种情况下,整合指示物产生失败反应或不通过反应的暴露条件应与制造商的标定值相联系并且不小于 10.5 min。使用 10.5 min 作为失败的基线,使用 16.5 min 作为通过的基线:

$$\frac{10.5}{16.5} = 0.636 \quad \dots\dots\dots(\text{C.5})$$

对于标定值大于 16.5 min 的指示物,测试失败的暴露时间宜是标定值的 63.6%。因此,指示物暴露于 121 °C 的干饱和蒸汽条件下标定值的 63.6% 时间时,应显示失败反应或不通过反应。

与生物指示物相比,整合指示物的标定值与菌量减少 11 个对数值的时间相关。标定值的 63.6% 与菌量减少 7 个对数值的时间相关。因此,符合 ISO 11138-3^[9] 的生物指示物的 D 值与整合指示物的标定值有如下关系:

$$(\lg P + 6) \times D = SV \quad \dots\dots\dots(\text{C.6})$$

$$(5 + 6) \times 1.5 = 16.5 \quad \dots\dots\dots(\text{C.7})$$

即菌量减少 11 个对数值达到 1×10^{-6} 的灭菌水平。

由此可得:

$$D = \frac{SV}{(\lg P + 6)} = \frac{SV}{11} \quad \dots\dots\dots(\text{C.8})$$

在生物指示物中,存活数将被观察,当暴露时间(存活时间,ST)是:

$$(\lg P + 2) \times D = ST \quad \dots\dots\dots(\text{C.9})$$

将 D 替换:

$$(\lg P + 2) \times \frac{SV}{11} = ST \quad \dots\dots\dots(\text{C.10})$$

当前:

$$\lg P + 2 = 7 \quad \dots\dots\dots(\text{C.11})$$

由此可得:

$$7 \times \frac{SV}{11} = ST \quad \dots\dots\dots(\text{C.12})$$

由此可得:

$$SV \times \frac{7}{11} = SV \times 0.636 = ST \quad \dots\dots\dots(\text{C.13})$$

因此,整合指示物的存活时间,即整合指示物的失败反应和不能达到终点的时间,是标定值的 63.6%。

着眼于蒸汽灭菌器的性能可以很好地理解五类指示物的定义。定义中的一点就是性能上与生物指示物相似。在将化学指示物与生物指示物的性能进行相互联系时,术语“温度系数”用于在某种程度上模拟 z 值。生物指示物的 z 值介于 6 和 14 之间,如果温度系数范围在 6 °C~ 14 °C 之间,那么在半对数

D_{121} ——121 °C 的 D 值；
 T_1 ——工作温度(在此是 120 °C)；
 T_{ref} ——参考温度(在此是 121 °C)。
 $D_{120} = 1.5 \times 10^{-[(120-121)/10]} = 1.88 \text{ min.}$

假设生物指示物的菌量为 1×10^5 ，那么将生物指示物暴露于 120 °C 下 14.025 min，减少的对数值是：

$$\frac{14.025}{1.88} = 7.427 \quad \dots\dots\dots (C.15)$$

即减少对数值为 7.4。

因此生物指示物的存活对数水平为：

$$5 - 7.427 = -2.427 \quad \dots\dots\dots (C.16)$$

从而得到存活菌量为：

$$1 \times 10^{-2.427} = 3.7 \times 10^{-3} \quad \dots\dots\dots (C.17)$$

这与 GB 18282.1—2015^[13] 的要求非常接近，即当整合指示物的暴露时间产生减少 7 个对数值，即降低至 1×10^{-2} 时，宜显示灭菌失败。

因此对于这个例子来说，本标准列出的要求与以前的要求相当接近。

当生物指示物的 z 值为 6 °C 时，那么其在 120 °C 的 D 值应为：

$$D_{120} = 1.5 \times 10^{-[(120-121)/6]} = 2.2(\text{min}) \quad \dots\dots\dots (C.18)$$

假定生物指示物的菌量为 1×10^5 ，那么生物指示物暴露于 120 °C 下 14.025 min 时，其菌量减少的对数值为：

$$\frac{14.025}{2.2} = 6.375 \quad \dots\dots\dots (C.19)$$

因此生物指示物的存活水平为：

$$5 - 6.375 = -1.375 = \lg(4.6 \times 10^{-2}) \quad \dots\dots\dots (C.20)$$

当生物指示物的 z 值为 14 °C：

$$D_{120} = 1.5 \times 10^{-[(120-121)/14]} = 1.768 \text{ 1}(\text{min}) \quad \dots\dots\dots (C.21)$$

假定生物指示物的菌量为 1×10^5 ，那么生物指示物暴露于 120 °C 下 14.025 min 时，其菌量减少的对数值为：

$$\frac{14.025}{1.768 \text{ 1}} = 7.93 \quad \dots\dots\dots (C.22)$$

因此生物指示物的存活水平为：

$$5 - 7.93 = -2.9 = \lg(1.25 \times 10^{-3}) \quad \dots\dots\dots (C.23)$$

表 C.1 是对上面的总结。

表 C.1 生物指示物的存活水平

z 值	$z=6$	$z=10$	$z=14$
生物指示物的存活水平	4.6×10^{-2}	3.7×10^{-3}	1.25×10^{-3}

在最高温度下检查相同的数据：

整合指示物的标定值为 135 °C 时 0.66 min，生物指示物的 D_{121} 值为 1.5 min、菌量为 1×10^5 、 z 值为 10 °C，则：

$$D_{135} = 1.5 \times 10^{-[(135-121)/10]} = 0.06(\text{min}) \quad \dots\dots\dots (C.24)$$

达到通过或可接受的灭菌条件，需要减小 11 个对数值：

$$11 \times 0.06(\text{min}) = 0.66(\text{min}) \quad \dots\dots\dots(\text{C.25})$$

对于失败或不可接受的灭菌条件,需要减少 7 个对数值:

$$7 \times 0.06(\text{min}) = 0.42(\text{min}) \quad \dots\dots\dots(\text{C.26})$$

按照要求,整合指示物的暴露时间为其标定值的 63.6%时,宜指示灭菌失败,即:

$$0.66 \times 0.636 = 0.42(\text{min}) \quad \dots\dots\dots(\text{C.27})$$

根据之前定义的灭菌失败标准:

“温度标定值-1℃”及“时间标定值-15%”得到在 134℃时为 0.56 min。

对于生物指示物:

$$D_{134} = 1.5 \times 10^{-[(134-121)/10]} = 0.075(\text{min}) \quad \dots\dots\dots(\text{C.28})$$

因此,暴露 0.56 min 将减少如下对数值:

$$\frac{0.56}{0.075} = 7.47 \quad \dots\dots\dots(\text{C.29})$$

存活水平为:

$$5 - 7.47 = -2.47 = \lg(3.3 \times 10^{-3}) \quad \dots\dots\dots(\text{C.30})$$

对于这个温度来讲也接近于前面提到的灭菌失败可接受水平,即 1×10^{-2} 。

C.4 环氧乙烷

ISO 11138-2^[8]规定环氧乙烷生物指示物的 D 值在 54℃、相对湿度 60%、600 mg EO/L 和菌量为芽孢数量 1×10^6 的条件下不小于 2.5 min。其性能可由存活杀灭窗口期(survivor kill window, SKW)来定义;典型值是在上面规定的最低条件下,在 54℃时存活时间至少为 10 min,杀灭时间不少于 25 min。存活杀灭窗口期按如下公式计算:

$$\text{存活时间} = (\lg P - 2) \times D \quad \dots\dots\dots(\text{C.31})$$

$$\text{杀灭时间} = (\lg P + 4) \times D \quad \dots\dots\dots(\text{C.32})$$

产品可标示为无菌前,通常要达到存活微生物菌量为 1×10^{-6} 的概率。

基于以上信息,有必要将 $D=2.5$ 、菌量为 1×10^6 的生物指示物暴露于 54℃、600 mg EO/L 和相对湿度 60%的条件下 30 min,以获得 10^{-6} 的灭菌水平。

$$(\lg 10^6 - \lg 10^{-6}) \times 2.5 = 30.0(\text{min}) \quad \dots\dots\dots(\text{C.33})$$

因此,对于五类整合指示物而言,为充分达到等效生物指示物的灭活因子,其最小标定值,即达到终点所需时间,不宜少于 30.0 min。

当标定值在 54℃、相对湿度 60%和 600 mg EO/L 条件下大于 30.0 min 时,当其达到终点时,就可以获得一个更高的灭活水平。无论如何,五类指示物的暴露时间达到其标定值时,宜达到或超过其终点。

以上表明了通过条件。下面表明了失败条件。

理论上,当暴露时间足够用来将菌量减少至小于一个存活有机体时,单个生物指示物将显示不生长。但是,当实际使用多个生物指示物时,由于生物系统的自然差异,其暴露时间将会大于以上规定的时间。典型地,如果将 50 个或更多个生物指示物进行测试,若要达到灭菌后经培养显示无阳性生长,所需的暴露时间是将菌量杀灭至小于 10^{-2} 理论水平。在确定存活/灭活特性时,采用 $(\lg P + 4) \times D$ 的暴露时间来定义杀灭时间,即在杀灭至一个存活的微生物后再减少 4 个对数值,也就是 1×10^{-4} 。因此,也可以推测,生物指示物在达到 10^{-2} 暴露水平时,将会显示阳性生长,达到 10^{-4} 暴露水平时就不会显示生长。菌量为 1×10^6 和 $D=2.5$ 的生物指示物在 54℃、相对湿度 60%和 600 mg EO/L 条件下,减少 8 个对数值达到 10^{-2} 的水平作为失败反应的标准,以此定义整合指示物的失败反应。要求的暴露时间是:

$$(\lg P + 2) \times D = 20(\text{min}) \quad \dots\dots\dots(\text{C.34})$$

因此,当暴露于 54 ℃、相对湿度 60%和 600 mg EO/L 为 20 min 或更少时间时不宜达到终点。然而,制造商规定在 54 ℃的标定值可能大于 30 min,因此,失败条件应与此值相关联且不少于 20 min,使用 20 min 作为失败的基线,30 min 作为通过的基线:

$$\frac{20}{30} = 0.667 \quad \dots\dots\dots(\text{C.35})$$

因此对于一个标定值超过 30.0 min 的五类整合指示物来讲,灭菌失败的条件应是暴露时间小于其标定值的 66.7%

因此,对于标定值超过 30 min 的指示物,测试失败条件的暴露时间宜是标定值的 66.7%,因此,当暴露于 54 ℃、相对湿度 60%和 600 mg EO/L 达标定值的 66.7%条件时,应显示失败反应。

就生物学而言,标定值与要求菌量减少 12 个对数值的时间相关,整合指示物标定值的 63.6%与要求菌量减少 8 个对数值的时间相关。

申安仪器

附录 D
(资料性附录)
透气性能

D.1 总则

GB 18282.3^[14] 和 ISO 11140-5^[16] 要求指示物系统的透气特性按 ISO 5636-3^[1] 的要求进行测试。ISO 5636-5^[2] 介绍了一种替代方式——葛尔莱法(Gurley method)。D.2 是按照上面的两种方法对 5 个纸样进行的比较,表明两种方法等效。

D.2 5 个纸样的比较**D.2.1 测试材料**

测试材料为 5 个纸的试样,分别标记为样本 A、样本 B、样本 C、样本 D、样本 E。

D.2.2 条件

表 D.1 为条件。

表 D.1 条件

预处理	处理	测试条件
无	23 ℃±2 ℃,相对湿度 50%±5%,至少 16 h	23 ℃±2 ℃,相对湿度 50%±5%

D.2.3 测试方式**D.2.3.1 符合 ISO 5636-3^[1] 要求的透气度**

使用表压为 150 mm 水柱的本特生(Bendtsen)透气度仪,由于提供的材料数量有限,样本 A、样本 B 及样本 E 分别进行 10 次重复测试,样本 C 及样本 D 只分别进行 6 次重复测试;测试时任选一面。

D.2.3.2 ISO 5636-5^[2] 要求的透气度

使用 567 g 标准圆筒的葛尔莱(Gurley)透气度仪,由于提供的材料数量有限,样本 A、样本 B 及样本 E 分别进行 10 次重复测试,样本 C 及样本 D 只分别进行 6 次重复测试;测试时任选一面。

D.2.4 测试结果

见表 D.2、表 D.3。

表 D.2 本特生透气度

单位为毫升每分(mL/min)

样本	平均值	范围
A	298	250~350
B	3 240	3 100~3 400

表 D.2 (续)

单位为毫升每分(mL/min)

样本	平均值	范围
C	328	300~360
D	2 167	2 100~2 250
E	118	100~140

注：由于样本 B 的高透气性，使用 75 mm 表压进行测试，再将结果修正至 150 mm 表压下的测定值。

表 D.3 葛尔莱透气度

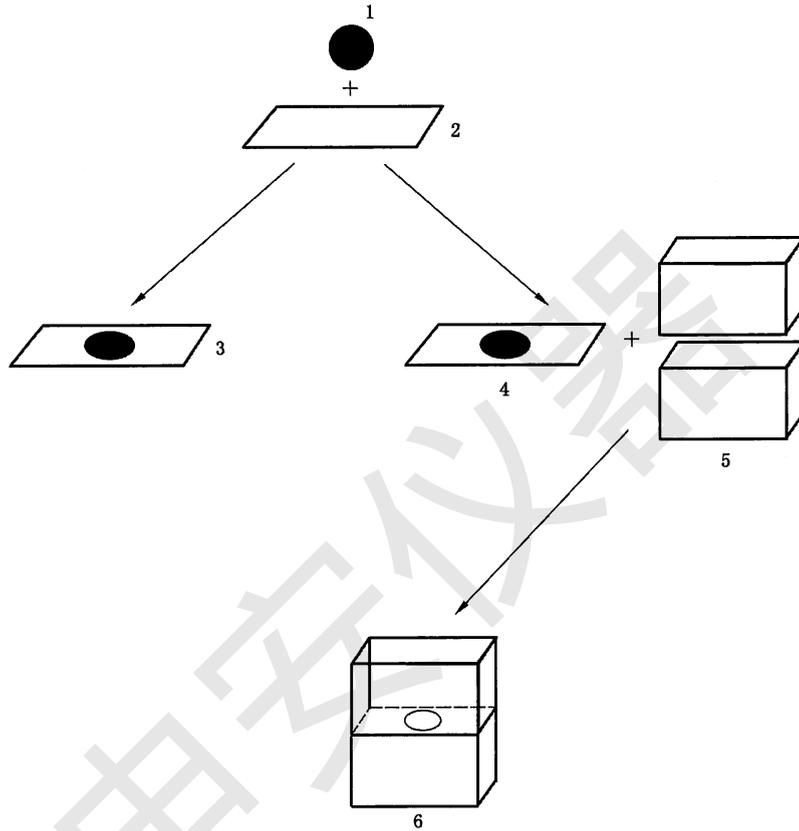
单位为秒每百毫升(s/100 mL)

样本	平均值	范围
A	57.7	46.4~71.1
B	2.56	2.23~2.95
C	56.3	53.1~60.3
D	5.20	4.74~5.97
E	154	126~172

注：由于样本 B 和样本 D 的高透气性，需使用 200 mL 以上进行测试，再将结果修正至 100 mL 的测定值。

附录 E
(资料性附录)
指示物各组成部分的示意图

指示物各组成部分见图 E.1。



说明：

- 1——指示剂；
- 2——衬底；
- 3——指示物(一、三、四、五、六类)；
- 4——指示物系统；
- 5——特定的测试负载；
- 6——指示物(二类)。

图 E.1 指示物组成之间的关系

参 考 文 献

- [1] ISO 5636-3 Paper and board—Determination of air permeance(medium range)—Part 3: Bendtsen method
- [2] ISO 5636-5 Paper and board—Determination of air permeance and air resistance(medium range)—Part 5: Gurley method
- [3] ISO 8601 Data elements and interchange formats—Information interchange—Representation of dates and times
- [4] GB/T 19001 质量管理体系 要求(GB/T 19001—2008, ISO 9001:2008, IDT, Quality management systems—Requirements)
- [5] ISO 11135-1 Sterilization of health care products—Ethylene oxide—Part 1: Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices
- [6] ISO/TS 11135-2 Sterilization of health care products—Ethylene oxide—Part 2: Guidance on the application of ISO 11135-1
- [7] ISO 11137-1 Sterilization of health care products—Radiation—Part 1: Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices
- [8] ISO 11138-2 Sterilization of health care products—Biological indicators—Part 2: Biological indicators for ethylene oxide sterilization processes
- [9] ISO 11138-3 Sterilization of health care products—Biological indicators—Part 3: Biological indicators for moist heat sterilization processes
- [10] ISO 11138-5 Sterilization of health care products—Biological indicators—Part 5: Biological indicators for low-temperature steam and formaldehyde sterilization processes
- [11] ISO/TS 11139 Sterilization of health care products—Vocabulary
- [12] GB 18282.1—2000 医疗保健产品灭菌 化学指示物 第1部分:通则(ISO 11140-1:1995, IDT, Sterilization of health care products—Chemical indicators—Part 1: General requirements)
- [13] GB 18282.1—2015 医疗保健产品灭菌 化学指示物 第1部分:通则(ISO 11140-1:2005, IDT, Sterilization of health care products—Chemical indicators—Part 1: General requirements)
- [14] GB 18282.3—2009 医疗保健产品灭菌 化学指示物 第3部分:用于BD类蒸汽渗透测试的二类指示物系统(ISO 11140-3:2007, IDT, Sterilization of health care products—Chemical indicators—Part 3: Class 2 indicator systems for use in the Bowie and Dick-type steam penetration test)
- [15] GB 18282.4—2009 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(ISO 11140-4:2007, IDT, Sterilization of health care products—Chemical indicators—Part 4: Class 2 indicators as an alternative to the Bowie and Dick-type steam penetration test)
- [16] ISO 11140-5:2007 Sterilization of health care products—Chemical indicators—Part 5: Class 2 indicators for Bowie and Dick-type air removal tests
- [17] GB/T 19972 医疗保健产品灭菌 生物指示物 选择、使用及检验结果判断指南(GB/T 19972—2005, ISO 14161:2000, IDT, Sterilization of health care products—Biological indicators—Guidance for the selection, use and interpretation of results)
- [18] ISO 14937:2000 Sterilization of health care products—General requirements for characterization of a sterilizing agent and the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices
- [19] ISO 17665-1 Sterilization of health care products—Moist heat—Part 1: Requirement for

the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices

[20] ISO/TS 17665-2 Sterilization of health care products—Moist heat—Part 2: Guidance on the application of ISO 17665-1

[21] GB/T 24628—2009 医疗保健产品灭菌 生物与化学指示物 测试设备(ISO 18472:2006, IDT, Sterilization of health care products—Biological and chemical indicators—Test equipment)

[22] ISO 20857 Sterilization of health care products—Dry heat—Requirements for the development, validation and routine control of an industrial sterilization process for medical devices

[23] EN 285 Sterilization—Steam sterilizers—Large sterilizers

[24] EN 14180:2003 Sterilizers for medical purposes—Low temperature steam and formaldehyde sterilizers—Requirements and testing

[25] EN 15424:2007 Sterilization of medical devices—Low temperature steam and formaldehyde—Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices

[26] BOWIE, H., KELSEY, J. C. and THOMPSON, G. R., The Bowie and Dick autoclave tape test, Lancet, 1963a, vol. I, p. 586-587.

[27] PFLUG, I. J., Microbiology and engineering of sterilization processes, 10th Edition, Environmental Sterilization Laboratory, 1920 South First Street, Minneapolis, MN 55454, USA, 1999.

[28] ANSI/AAMI ST46 Good hospital practice; Steam sterilization and sterility assurance

申安仪器

中 华 人 民 共 和 国
国 家 标 准
医 疗 保 健 产 品 灭 菌 化 学 指 示 物
选 择、使 用 和 结 果 判 断 指 南
GB/T 32310—2015/ISO 15882:2008

*

中 国 标 准 出 版 社 出 版 发 行
北 京 市 朝 阳 区 和 平 里 西 街 甲 2 号 (100029)
北 京 市 西 城 区 三 里 河 北 街 16 号 (100045)

网 址 www.spc.net.cn
总 编 室 : (010)68533533 发 行 中 心 : (010)51780238
读 者 服 务 部 : (010)68523946

中 国 标 准 出 版 社 秦 皇 岛 印 刷 厂 印 刷
各 地 新 华 书 店 经 销

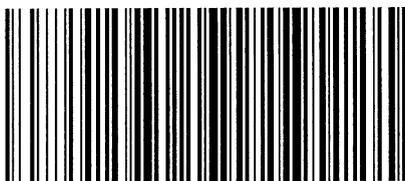
*

开 本 880×1230 1/16 印 张 2 字 数 52 千 字
2016 年 1 月 第 一 版 2016 年 1 月 第 一 次 印 刷

*

书 号 : 155066 · 1-51332 定 价 30.00 元

如 有 印 装 差 错 由 本 社 发 行 中 心 调 换
版 权 专 有 侵 权 必 究
举 报 电 话 : (010)68510107



GB/T 32310-2015