



中华人民共和国国家标准

GB/T 19633—2005/ISO 11607:2003

最终灭菌医疗器械的包装

Packaging for terminally sterilized medical devices

(ISO 11607:2003, IDT)

2005-01-24 发布

2005-05-01 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

前 言

本标准等同采用 ISO 11607:2003《最终灭菌医疗器械的包装》。

本标准所采用的国际标准 ISO 11607,于 1996 年首次发布。该版本是依据欧洲 EN 868-1《待灭菌医疗器械的包装材料和系统 第 1 部分:一般要求和试验方法》制定的。在 ISO 11607—2003 中,凡与 EN 868-1 有差异的条款,都以注释的方式给出了说明。本标准保留了这些注释。

本标准的附录 A 是规范性附录,附录 B 和附录 C 是资料性附录。

本标准由国家食品药品监督管理局提出。

本标准由国家食品药品监督管理局济南医疗器械产品质量监督检验中心归口。

本标准主要起草单位:山东省医疗器械产品质量检验中心。

本标准参加起草单位:杜邦中国集团有限公司、常州北极透析纸有限公司、广州光华药业股份有限公司药用包装材料厂。

本标准主要起草人:吴平、王延伟、田青、冷亚平、陈江。

最终灭菌医疗器械的包装

1 范围

1.1 本标准规定了用于最终灭菌医疗器械包装(或是在工厂中生产,或是在医疗保健机构中生产)的一次性使用材料和可再次使用的容器的要求(见第6章)。

1.2 本标准概述了最终灭菌医疗器械制造者对包装过程开发和确认的主要要求(见第7章)。成型和密封被认为是最关键的过程,但其他过程操作也能最终包装有影响,对此本文也有阐述。本标准为最常用的操作和技术提供了指南。

1.3 本标准规定了评价无菌医疗器械包装性能的基本要求(见第7章)。其目的是为医疗器械设计者和制造者对包装在加工、运输和贮存过程中对器械部件保护的全面性能的鉴定提供出试验和评价框架。

1.4 本标准不包括在无菌状态下生产的产品的包装;在这些情况下,应有附加要求确保包装和包装过程不会形成产品污染源。

1.5 本标准不包括抽样方案的确定或平行试验组的数量和时间。

注:本标准把包装医疗器械的医院或其他组织视为制造者。

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/T 5402:1986 纸和纸板 透气性的测定(中等范围) 第5部分:葛尔莱(Gurley)法(ISO 5636-5,MOD)

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

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本标准。

3.1

生物负载 bioburden

某一项目上存活微生物的数量。

3.2

闭合 closure

用于关闭包装而没有形成密封的方法。

例如,反复折叠,以形成一弯曲路径。

3.3

闭合完好性 closure integrity

闭合条件能确保该闭合至少与包装上的其他部分具有相同的阻碍微生物进入的程度。

注:在EN 868-1中这一定义有显著差异。

3.4

适合性鉴定 compliance qualification

按商定的材料规范所规定的方法检验后,包装符合最终灭菌医疗器械的包装要求的书面证据。

3.5

开发 development

对原设计或工艺进行改进或使其满足产品标准的过程。

3.6

失败 failure

在规定条件下,包装的某个组成部分的一个或多个所需功能不在规定的限度内的事件。

3.7

失败分析 failure analysis

对某一项目进行推断和系统的检查,并分析潜在失败和已经发生的失败的可能性、原因和后果。

3.8

最终包装 final package

产品装入其中后灭菌的初包装系统(不包括隔板纸箱和运输容器),可使其内装物在规定的时间内保持在预期水平上。

参见初包装 3.18

注1:预期水平可以是:如,对物理、微生物和化学破坏起屏障作用。

注2:EN 868-1 中术语“初包装”与上述定义相同。EN 868-1 中术语“pack”与 ISO 11607 中所用的术语“package”相同。

3.9

标签系统 labeling system

包装标签和提供的任何使用信息(包括在最终包装内或贴在最终包装上)的集合。

3.10

制造者 manufacturer

对医疗器械包装和/或灭菌负责的自然人或法人,个体或组织。

3.11

医疗器械 medical device

由制造者专门设计或主要设计成为下列目的应用于人的,不论是单独使用还是组合使用的,包括使用所需软件在内的任何仪器、设备、器具、材料或其他物品。包括使用,这些目的是:

- 疾病的诊断、预防、监护、治疗或缓解;
- 伤残的诊断、监护、治疗缓解或代偿;
- 人体结构或生理过程的研究、替代或修复;
- 妊娠的控制。

其对于人体内或人体上的主要预期作用不是用药理学、免疫学或代谢的手段获得,但可能有这些手段参与并起一定辅助作用。

3.12

微生物屏障 microbial barrier

包装系统在规定条件下防止微生物进入的特性。

注:在 EN 868-1 中这一定义有显著差异。

3.13

包装完好性 package integrity

最终包装未受物理损坏的状态。

3.14

包装适应性 package compatibility

包装材料和/或系统在不对医疗器械产生有害反应的前提下达到所要求的特性。

3.15

包装材料 package material

用于制造或密封包装系统或初包装的任何材料。

3.16

包装系统 package system

由一种或多种包装材料组合成一个独立的单元,用于部分或全部的初包装。

3.17

性能鉴定 performance qualification

按本标准适用要求,在对特定包装材料进行试验的基础上,包装满足无菌包装要求的书面证据。

3.18

初包装 primary package

封装一件医疗器械、形成微生物屏障的密封的或闭合的包装系统。

3.19

生产者 producer

对生产包装材料和/或系统负责的自然人或法人,个体或组织。

3.20

产品 product

医疗器械和/或附件及最终包装的组合。

3.21

鉴定 qualification

所有规定的设计和性能要求被满足的书面证据。

3.22

再确认 revalidation

对已确立的确认进行再确定的形成文件的程序。

3.23

密封 seal

包装层间连接的结果。

注:密封可以采用诸如粘合剂或热熔法。

3.24

密封完好性 seal integrity

密封条件确保至少与包装上的其他部分具有相同的微生物屏障。

注:在 EN 868-1 中这一定义有显著差异。

3.25

密封强度 seal strength

密封的机械强度。

3.26

无菌 sterile

无存活微生物。

注:EN 868-1 使用 EN 556 中的“无菌”定义。

3.27

无菌液路包装 sterile fluid path package

设计成使医疗器械与液体接触部分保持无菌的进出口保护盖系统和/或包装。

3.28

灭菌适应性 sterilization compatibility

包装材料和/或系统能经受灭菌过程并达到最终包装内灭菌所需的条件的特性。

3.29

最终灭菌 terminally sterilized

医疗器械至少在初包装内被完全密封或封闭后进行灭菌。

3.30

使用者 user

对产品使用负责的自然人或法人,个体或组织。

3.31

确认 validation

通过获取、记录和解释所需的结果,来证明某个过程一贯能生产出符合预先确定规范的产品形成文件的程序。

注:一般认为确认是一个包括以下方面的全过程。包括书面方案、安装的设备符合设计指标和规范的证据(设备鉴定)、使用校准过的仪器收集数据、在确定的操作条件下设备能在规定的公差内运行、通过反复运转和过程测试验证设备是可重现的证据(过程性能鉴定)。

4 通用要求

4.1 质量体系

本标准所描述的活动应在一正式的质量体系下运行。

注1:GB/T 19001(ISO 9001)给出了适用的质量体系的要求。满足本标准的要求不一定要取得质量体系的第三方认证。

注2:医疗保健机构可以使用适合于我国的质量体系。

4.2 抽样

用于选择和测试包装材料和/或系统的抽样方案应由生产者和制造者间协商选择,例如符合GB/T 2828或GB/T 450的可接受质量限(AQL)或统计过程控制(SPC)。对每一种所选方案,应以文件的形式予以说明。

4.3 试验方法

4.3.1 所有用于表明符合本标准的试验方法应得到确认。试验方法的选择原理,被测参数和接收准则应形成文件。

4.3.2 对有些要求,目前国际上可能有可接受的标准化的试验方法。建议使用这些方法。如果使用其他方法,应经过确认并形成文件。

除非在材料试验方法中已有规定,试验样品宜按照GB/T 10739中的方法在 $(23 \pm 1)^\circ\text{C}$ 和 $(50 \pm 2)\%$ 的相对湿度下进行状态调节。

注1:要符合EN 868-1,以上便成为一项要求(EN 868-1:1997,5.2)。

注2:本标准附录B和附录C中所列的试验方法既不排除需要确认,也不排除其他确认过的试验方法。

4.4 包装确认、合格鉴定和性能鉴定的职责

4.4.1 制造者应对确保最终包装按本标准进行确认负有职责。

4.4.2 生产者应对材料进行合格鉴定试验负有职责。

注:这不排除制造者自愿承担这一职责。

4.4.3 制造者应对性能鉴定试验负有职责。

4.5 形成文件

所有步骤和用于证实是否符合标准要求所获得的结果都应形成文件,并按照一个正式的质量体

系妥善保留至一个规定的时间,该时间的长短取决于很多因素,如包装材料和/或系统的失效日期和可追溯性等。

注:当希望同时符合 EN 868-1 时,还需要形成其他的文件(EN 868-1:1997,第 6 章)。

5 包装材料

5.1 通用要求

5.1.1 最终灭菌医疗器械包装的目的是使产品在预期的使用、贮存寿命、运输和贮存条件中保持产品的无菌性。应确立、控制包装材料和/或系统的生产、贮存、运输和处置条件,并形成文件,以确保:

- 这些条件与包装材料和/或系统的使用相适应;
- 能保持包装材料和/或系统的特性。

包装材料和/或系统至少应考虑下列方面:

- 温度范围;
- 压力范围;
- 湿度范围;
- 上述三项的最大变化程度(必要时);
- 暴露于阳光或紫外光;
- 洁净度;
- 生物负载。

注:确定灭菌过程参数时宜考虑包装材料和/或系统的生物负载。

5.1.2 生产包装材料用的原材料可以是初次使用的材料也可是回收材料,但前提是应了解所有这些原材料特别是回收材料的来源、历史和可追溯性。并能对它们加以控制,以确保最终产品完全符合本标准的要求。

注:使用当今的工业生产技术,除生产回料以外的回收材料,不可能很好地控制使其安全地用于医疗器械包装。

5.1.3 应针对所选材料对包装设计+加工要求进行评审。这宜包括灭菌过程的影响,本标准第 6 章、第 7 章给出了有关性能准则。

5.1.4 应按照生产者 and 制造者共同约定的方法评价材料的下列特性:

- a) 微生物屏障;
- b) 毒理学特性;
- c) 物理和化学特性;
- d) 与材料预期所用的灭菌过程的适应性;
- e) 与成型和密封过程的适应性(见第 6 章);
- f) 包装材料灭菌前和灭菌后的贮存寿命限度。

5.1.5 对最终灭菌医疗器械的包装,应考虑 5.1.6 至 5.1.9 列出的基本性能要求。制造者应根据每一具体应用确定必要的材料特性。有些材料具有第 5 章中没有列出的特性,可用第 6 章、第 7 章中给出的性能准则进行评价。

5.1.6 一般包装材料,例如包裹材料,纸、塑料薄膜或非织造高密度聚乙烯(HDPE),应符合下列要求:

- a) 材料不应有足以影响其性能和安全性释放物和异味。对与之接触的医疗器械也不应产生不良影响;
- b) 材料上不应有穿孔、裂缝、开裂、皱褶或局部厚薄不均等影响材料功能的缺陷;
- c) 质量应与生产者的标称值一致;
- d) 材料应具有可接受的清洁度水平;
- e) 应确立最低物理特性,如拉伸强度、厚度变化、抗撕裂、气体渗入和胀破强度,以满足医疗器械、包装和灭菌过程或最终包装的要求;

- f) 应确立各化学性能的特性值,如 pH 值,氯和硫的含量,以满足医疗器械、包装和灭菌过程的要求;
- g) 在使用条件下,不论是在灭菌前、灭菌中或灭菌后,包装材料和/或系统不应释放出足以损害健康的毒性物质;
注:为满足该项要求,宜具有包装构料和/或系统不会释放出足以损害健康的毒性物质的充分证据。
- h) 如有必要,应结合医疗器械的预定使用来评价包装材料和/或系统的生物相容性。
注:生物相容性试验方法的选择见 GB/T 16886.1(ISO 10993-1)。

5.1.7 除了 5.1.6 给出的要求,涂粘合层的材料还应满足下列要求:

- a) 涂层应是连续的,不应出现空白或裂纹以免导致在密封处形成间断;
- b) 涂布量应与生产者标示值一致;
- c) 材料所规定的最小密封强度应得到证实。

5.1.8 成型包装应符合下列要求:

- a) 在灭菌前、灭菌中和灭菌后,材料、粘接剂涂层、油墨或化学指示物等成分不应与产品发生反应、污染产品、向产品迁移或对产品产生副作用;
- b) 除满足 5.1.6 和 5.1.7(如适用)中给出的要求,成型包装(如纸袋、热封袋和筒)还应满足下列要求:
 - 1) 包装应满足生产者和制造者对密封宽度、胀破和/或密封强度所提出的技术规范;
 - 2) 印于包装上的过程指示物应符合 GB 18282.1(ISO 11140-1);
 - 3) 具有可剥开特性的包装,其剥开层应连续、均匀,不应使材料剥离或撕裂而影响内装物的无菌性。

注:纸袋、可热封的袋和筒除具有性能要求外,还具有结构和包装设计的要求。

5.1.9 可重复使用容器除了 5.1.6 和 5.1.7(如适用)中给出的通用材料要求,还应满足下列要求:

- a) 每一容器应有一指示系统,当闭合完好性被破坏时,能提供清晰的指示;
- b) 在从灭菌器内取出、运输和贮存过程中灭菌剂的释放口应具有微生物屏障(见 5.1.4);
- c) 密封垫/圈应具有 5.2.4 中规定的微生物屏障;
- d) 容器的结构应易于目力检测所有基本部件。在重新使用之前,生产者应规定用目力检测的接收准则;
- e) 生产者应规定服务、清洁过程以及检测、维护和部件更换方式。

5.2 确认要求

5.2.1 包装材料和系统应符合下列的灭菌过程适应性的要求。

5.2.1.1 应有办法确保常规生产中所用所有包装材料都在适合于灭菌过程的规定限度内。

5.2.1.2 在需进行多次灭菌循环的特殊情况下,应评价包装材料的性能,确保材料性能仍在规定的限度内。这应是制造者的职责。

5.2.1.3 对预定目的适应性的确定,应包括考虑日常供应中的材料将发生的变化。

若产品是包封在多层包装内,可分别对内、外层包装材料特性设定不同的限度。

适宜性的确定可与所要用的灭菌过程的确认同时进行。

材料试验宜评价基本特性的随机变化(如厚度和/或多孔材料的孔径)会对材料性能有影响。

5.2.1.4 宜证实包装材料和/或系统是否适合于制造者预定使用的灭菌过程,并形成书面文件(例如对 EO 灭菌,包括 EO 气体、水蒸气和空气穿透性)。必要时,还包括验证在规定的灭菌器内装载形式下,包装材料和/或系统对空气和灭菌剂具有良好的穿透性,以便达到灭菌所要求的条件,并在灭菌后易于释放出灭菌剂。此外,在整个灭菌过程时间内,材料的物理特性不应受到有害影响。

注:若要符合 EN 868-1 时,宜使用按有关欧洲标准(如 EN 285、EN 550、EN 552、EN 554 和 EN 1422)设计、制造和操作的灭菌器来确定灭菌适应性。这些欧洲标准与国际标准正在协调中。

5.2.1.5 当没有规定灭菌过程或当确定了要使用的灭菌过程而没有规定包装材料和/或系统时,应确立包装材料和/或系统与灭菌过程的适应性。这应在灭菌过程中对最终包装确认中进行。

5.2.2 与被包装产品的适应性应符合下列要求:

- a) 制造者应确定包装材料和/或系统与其所包装的医疗器械的适应性。这应包括医疗器械和在灭菌及随后的运输和贮存中施加的应力在内的物理特性的极限值;
- b) 应考虑的因素包括:
 - 1) 被包装的医疗器械的重量和构形;
 - 2) 有锐边或突出物;
 - 3) 物理或其他保护的需要;
 - 4) 医疗器械敏感性所致的特殊风险(如射线、水分、机械振动、静电)。
- c) 制造者应确保包装材料在规定的灭菌及包装过程中不会影响医疗器械的安全性和有效性。
- d) 制造者应确定用于保护特定医疗器械的包装的适宜性。

注:对以往使用满意的包装材料和/或系统可使用形成文件的史料证据。

5.2.3 与标签系统的适应性应符合下列要求。

标签系统应:

- a) 不对包装材料和/或系统与所用灭菌过程的适应性有不利影响;
- b) 不会因所用的灭菌过程而导致难以辨认;
- c) 不使用会引起墨迹向医疗器械迁移、与包装材料和/或系统发生反应从而损害包装材料的墨打印或书写。

固定在包装材料和/或系统表面的标签,其粘接系统应能经得起灭菌过程和制造者规定的贮存和运输条件。

注:标签可采用多种形式,例如直接打印或书写在包装材料和/或系统上,或用粘合、熔接或其他方法将一层材料贴于包装材料和/或系统上。

5.2.4 应符合下列微生物屏障特性的要求

包装材料的微生物屏障特性对保障包装完好性和产品的安全性是十分重要的。评价微生物屏障特性的方法可分两类:适用于不渗透材料的方法和适用于多孔材料的方法。

- a) 材料的不渗透性应按附录 A 进行测定。材料不渗透性的证实活动应满足微生物屏障要求;
- b) 多孔材料应符合下列要求:
 - 1) 多孔材料应能提供适宜的微生物屏障,以保障无菌包装的完好性和产品的安全性;

注:尚无通用的证实微生物屏障特性的方法。多孔材料的微生物屏障特性评价,通常是在规定流速的细菌芽胞或微粒汽溶胶流经材料、样品阻止微生物透过和试验时间等试验条件下对样品进行检验。在这些规定的试验条件下,穿过材料的细菌和微粒与原始对照材料进行比较来测定材料的微生物屏障特性。这些方法可用于给材料进行排序,但不表明其他条件的材料性能。
 - 2) 材料的生产者应测定材料的微生物屏障是否适合于预定用途的无菌包装;
 - 3) 制造者应测定给定材料的微生物屏障是否能达到包装设计所要求的指标;
- c) 微生物屏障试验方法应满足下列要求:

首先应制定方案,对测定微生物屏障特性的微生物测试方法进行确认,证实方法的可重现性及识别包装材料的能力。在国家药典和国家标准中有这些方法。

注 1: 现已有若干测定微生物屏障特性的试验方法,但都处于研究阶段,在本标准出版时,尚无一个可接受的标准化的方法。

注 2: 如果发现确认过的物理试验方法与一确认过的微生物测试方法等效,就可物理试验方法中的数据测试微生物屏障特性。

注 3: 若有了确认过的材料和最终包装(如,可再用容器)的微生物测试方法,则考虑收录到本标准将来的版本中。

注 4：本标准采用的方法与 EN 868-1 中关于微生物屏障试验方法之间有差异，见 EN 868-1:1997,4.2。

5.3 贮存和运输

5.3.1 在规定的条件下(如果适用)贮存和运输过程中，包装材料和/或系统的包装应能为保持其特性提供必要的保护。

5.3.2 因包装材料在贮存过程中可能会变质，所以制造者应通过下列两个方法之一确保包装材料的特性保持在规定的限度内(见 5.1 和 5.2)：

- a) 在制造者规定的贮存条件下，证实这些特性得到保持；或
- b) 确保贮存条件保持在规定的限度内。这些限度和条件由生产者确定。

5.4 设计考虑

5.4.1 包装材料和/或系统的设计，应使在特定使用条件下对使用者或患者所造成的安全危害降至最低。

5.4.2 一旦选定了适当的包装材料，对最终包装的设计应至少考虑到以下几点：

- a) 包装材料和/或系统与医疗器械的相适应性，〔即，包装对医疗器械或医疗器械对包装不应有有害影响(见 5.2.2)〕；
- b) 包装材料和/或系统与灭菌过程的相适应性(见 5.2.1)；
- c) 包装材料和/或系统与标签系统的相适应性(见 5.2.3)；
- d) 包装材料和/或系统所提供的物理、化学和微生物保护；
- e) 包装材料和/或系统与使用者使用时的要求(如无菌开启)相适应性。

注：第 7 章给出了包装设计性能的评价要求。

6 包装成形和密封

6.1 设备鉴定

在启动最终过程开发前，应证实加工设备和辅助系统能始终在确立的设计和作限度及公差下运行。包括：

- a) 监视关键参数的能力；
- b) 所有相关仪器、传感器、显示器和控制器等的书面较准规程和检定(certified calibration)计划表；
- c) 成形/密封或其他闭合系统、夹具(工具)的形成文件的检验；
- d) 书面维护保养计划和清洁程序；
- e) 软件确认(如适用)；和
- f) 形成文件的操作人员培训。

6.2 过程开发

6.2.1 制造者应通过过程评价，建立适当且必要的过程上下限。前提是材料是按本标准第 5 章的要求进行选择的，且经鉴定包装设计符合第 7 章，并与预定灭菌过程相适应。

6.2.2 下列材料适应性要求适用：

- a) 制造者有责任确保所有成形和密封用包装符合预定要求或规范(包括第 5 章中的要求)；选择经评价有能力持续生产出符合设计要求的材料的生产者；
- b) 尽管都是合格材料批，但仍然有批间差异，这会影响生产出的包装的质量。在过程开发中制造者应考虑到这些差异。

6.2.3 下列过程设计要求适用：

- a) 应对材料特性进行评价，确定哪些特性对最终包装有影响；
- b) 应对基本过程参数进行评价，这包括，但不限于：
 - 1) 温度；

- 2) 压力/真空,包括变化速率;
 - 3) 加工停留时间(线速度);
 - 4) 能量大小/频率(射频/超声波);
 - 5) 盖闭合系统的力矩极限。
- c) 这些选定的基本参数应能使过程生产出符合预定设计规范的最终包装。

建议进行包装失败分析,从中得出导致不合格包装的操作过程条件。该分析可确保操作过程的上、下限离开临界和失败条件。

6.2.4 下列过程验证要求适用:

- a) 过程验证应在过程极限处进行;
- b) 包装应在上、下两个参数极限内进行生产,并应具备制造者规定的最终包装(见第7章)特性。

应考虑下列质量特性:

- 1) 对成形/组装:
 - 包装成形/组装完整;
 - 产品装入包装适宜;
 - 基本尺寸符合。
 - 2) 对密封:
 - 完整连续的密封宽度;
 - 穿孔或撕开;
 - 材料剥离或分离;
 - 通道或打开密封。
 - 3) 对其他闭合系统:
 - 连续闭合;
 - 穿孔或撕开;
 - 材料剥离或分离。
- c) 应对在过程上限或过程下限处或在最坏条件下生产的包装进行包装的物理性能试验(见7.5)。

6.3 过程性能鉴定

6.3.1 过程性能鉴定应是在规定的操作条件下对多个生产运行过程进行鉴定,应证实过程的有效性和稳定性。

注:过程开发结果为过程性能鉴定提供支持性文件。

6.3.2 应建立包装操作的过程控制要素的形成文件的程序和规范,并将其结合到过程性能鉴定中。对机械系统,这些程序和规范应包括:

- a) 机器设置程序;
- b) 温度、压力、转矩和停留时间等的密封和成型过程参数,包括设置和公差;
- c) 密封宽度、连续性和完好性等包装质量特性的有效试验方法;
- d) 过程启动(start-up)程序。

6.3.3 形成文件的方案中应规定试验样品的适当数量并重复进行过程运转,以证实不同过程运转间的重现性和变异性。应监视并记录基本过程变量。

6.4 过程控制

6.4.1 在过程确认中或过程确认之后,制造者应建立起确保包装过程在常规操作下受控的程序。

6.4.2 制造者应对过程控制方法进行充分证实并形成文件。

6.4.3 包装和密封的过程文件,包括包装材料的选择,应按照一份文件的形成、验证、批准更改程序进行。

6.5 过程出证和再确认

6.5.1 作为该确认程序的最后一步,过程出证是一个形成文件的评审和批准过程。在技术总结中应包括下列支持性文件:

- a) 已完成开发和/或鉴定工作的总结;
- b) 定性、定量和/或具有统计意义的结果;
- c) 技术数据背景资料的参考文献;
- d) 主要问题的讨论及解决问题所采取的纠正措施。

6.5.2 如果设备、产品、包装材料或包装过程发生改变会影响到最初确认和无菌医疗器械的无菌性、安全性和有效性,则应对过程进行再确认。

7 最终(产品)包装

7.1 试验选择和抽样

7.1.1 医疗器械制造者应依据制造者的要求(如 AQL,SPC),选择用于试验单位的抽样方案。应对每一所选择试验方法进行说明,并形成文件。

7.1.2 对于最终包装可接受性的每项试验选择,不能作为一个孤立的程序来考虑,应综合考虑全部试验,以确保包装系统得到确认。

注:对特殊器械可能需要其他附加试验(如:对电子部件的抗静电性能)。

7.1.3 当供试包装不是在确认过的生产线上进行装配时,包装所用的装配系统和过程应尽可能与所预期的生产条件相近似。

7.2 无菌包装完好性的目力检测

7.2.1 包装完好性目力评价的通用要求

7.2.1.1 任何目力评价应由具有正常视力(或矫正视力)的检验人员在规定的距离、照度、光源、时间和放大(如果需要)条件下进行。

7.2.1.2 制造者应对所有检出的缺陷进行分类,并明确一旦在正常生产运转过程中检出此类缺陷所应采取的措施。

7.2.2 检测方法

7.2.2.1 对最终包装的外表面,应检测是否有下列缺陷:

- a) 无菌屏障材料的不规整性,如开裂、裂缝、穿孔或破碎;
- b) 有外来物质;
- c) 尺寸精度;
- d) 密封完好性(开封或密封不完整);
- e) 有湿气、水分或水印。

7.2.2.2 对开启后的包装样品,应检验下列缺陷:

- a) 外来物质,特别是在器械部件上的外来物质;
- b) 无菌屏障材料内表面的不规整性,包括开裂、裂缝、穿孔或破碎;
- c) 密封特性(不规则、不均一、不连续的密封);
- d) 有不可接受的湿气、水分或水印。

7.3 密封/闭合评价

7.3.1 应按 7.3.2 至 7.3.5 评价包装样品的闭合性或密封性。

7.3.2 关于密封完好性,应用物理试验来证实密封的不渗透性和连续性。密封与材料的微生物屏障试验(5.1.4)构件成了无菌包装完好性试验。

7.3.3 关于密封强度的下列要求适用:

7.3.3.1 应在规定的密封过程关键参数变量的上、下限处测定密封强度,并应证实是否满足预期目的。

注:通过查看密封强度值的变化有助于评价包装密封过程是否受控。

7.3.3.2 在确定密封强度的所需限度时,应考虑材料的强度和在无菌状态下取出产品时,是否要剥开密封。

可用多种方法测定密封强度,如用拉伸试验和胀破/蠕变压力试验。这些试验包括:

a) 拉伸密封强度试验(ASTM F-88, ASTM D-903 或其他等效方法)

该试验通过拉伸测试一段密封部分来测量包装密封的强度。该法不能用来测量接合处的连续性或其他密封性能,只能测量两材料间密封的撕开力。

b) 胀破/蠕变压力试验(ASTM F-1140 或其他等效方法)

最终包装压力试验是通过向整个包装内加压至破裂点(胀破)或加压至一已知的临界值并保持一段时间(蠕变)来评价包装的总体最小密封强度。

注:拉伸强度试验和胀破/蠕变试验间并无相互关系,它们是两个独立的试验,就包装/密封强度而言,两项试验所得出的结果具有完全不同的含义。

7.3.4 关于闭合完好性的下列要求适用。

7.3.4.1 如果包装不是经密封闭合的(例如,但不仅限于,灭菌包裹、无菌液路产品的包装和可再次使用的容器),应证实包装系统能提供可接受的微生物屏障特性。

7.3.4.2 对本标准中给出的任何闭合性能要求,应是能充分向使用者证实闭合是严格按照制造者的操作说明形成的。

7.3.5 关于可剥开密封的下列要求适用:

应证实密封是均匀的。还应证实,在剥开密封时,包装材料的纤维脱落和裂开或破裂都在制造者规定的限度内,以确保不影响医疗器械的使用。

7.4 无菌包装完好性的物理试验

7.4.1 下列包装完好性试验的要求适用:

7.4.1.1 制造者应通过测试包装来证实无菌包装的完好性。这可通过物理试验来完成。

注:当评价包装完好性时,假定包装设计已经满足了7.5的要求,就证明包装具有保护内装物不受损害和确保无菌包装的完好性的能力。

7.4.1.2 制造者应针对具体的包装材料、设计和医疗器械,确定具体的试验方法和试验值。

7.4.1.3 每一试验方法应有说明、详细的试验方案、步骤和良好的数据采集。

这些物理试验方法的举例如下:

a) 内压试验:将无菌包装浸入水中,同时向包装内加压,记录任何漏出的气泡;

b) 染色渗透试验:向包装内充入含有渗透染色剂的液体,观察密封区域处是否有通道或包装材料上是否有穿孔;

c) 气体感应试验:使用具有可追踪的气体向无菌包装内加压,随后用相应的气体传感器或其他测量仪器检测材料上是否有穿孔或密封处是否有通道;

d) 真空泄漏试验:将密封好的包装浸入试验溶液中并抽真空。当释放真空时,压差会迫使试验溶液通过包装上的任何孔隙。

7.4.2 下列灭菌适应性试验的要求适用:

7.4.2.1 应测试最终包装与灭菌过程的相适应性。这宜包括证实包装内能否达到灭菌条件、证实灭菌过程后包装的完好性及性能两方面。

7.4.2.2 在允许多次灭菌的情况下,例如灭菌循环不符合规范和/或纠正包装缺陷等,制造者应确保最终包装最后仍适合于使用。

注:重新处理过的包装可能需要对残留灭菌剂水平进行进一步确认,重新处理后的包装还可能要求提高检查水平,以检验对医疗器械或灭菌过程对包装、密封或闭合所造成的不利影响。

7.4.3 下列包装完好性维持程序的要求适用:

7.4.3.1 可使用用于测试包装材料的微生物屏障特性试验(5.1.4)、密封/闭合完好性试验(7.3.2 和

7.3.4)和整体包装的完好性试验(7.4.1)以及其他具有同等效能的试验,评价最终包装在规定时间内保

持其完好性的能力。

注：通常认为最终包装失去其完好性与事件有关，而不与时间有关。

7.4.3.2 制造者应证实最坏的运输、贮存、处理和老化条件下，只要包装未被损坏或未被打开，在制造者规定的贮存条件下，最终包装的完好性应至少保持至医疗器械的贮存寿命期的终点。

7.4.3.3 应评价最终包装受到预期的环境应力后包装的微生物屏障特性。

这应包括证实包装内能否达到灭菌条件和证实灭菌过程后包装的完好性。

在包装的成形、灭菌、处置和贮存期间都会受到各种环境应力的作用。

注：对整个包装进行微生物屏障试验通常不好操作。可结合包装组成材料、密封等的试验数据来获取等效的证据。

7.4.3.4 对规定了贮存寿命的医疗器械，制造者应具有形成文件的证据，证明在规定的条件下和在不少于医疗器械贮存寿命的时间内，贮存不会对包装的性能产生不利影响。

这应通过实际时间老化试验来得到证实。除了进行实际时间贮存老化试验外，还可在加严条件下进行加速老化试验。如果进行加速老化试验，应确立加速老化条件和选择试验期的原理，并形成文件。用于包装新产品时，加速老化试验被认为可足以证明所宣称的贮存寿命。但这并不排除进行实际时间老化试验。

这些老化试验可在装有或未装有医疗器械的最终包装上进行；要注意，装有医疗器械时，可能会使包装处于受力状态，导致其性能发生变化。

7.4.3.5 应证实经受灭菌过程后以及灭菌后在制造者规定的条件下贮存时，5.1中给出的材料特性仍处于确认过的性能规范限度内。

7.4.3.6 材料形成包装之前或形成包装之后的贮存条件会影响材料的性质和损坏率。制造者应规定灭菌过的产品在包装内的贮存和运输条件。

所有包装都应考虑下列条件：

- a) 温度范围；
- b) 压力范围；
- c) 湿度范围；
- d) 适用时，条件 a)、b) 和 c) 的最大变化率(需要时)；
- e) 暴露于光照。

注 1：空气通过透气性屏障包装材料的流速，受材料的孔隙率、温度和压力的变化率、孔隙表面积与包装容积之比和包装柔软性的影响。

注 2：医疗器械制造者制定的产品贮存条件可能要严于包装自身所需的贮存条件。

7.5 包装性能的物理试验

7.5.1 应评价包装在处置、发送和贮存过程中对医疗器械提供适宜保护的绩效。

7.5.2 包装系统还应确保产品总是能以正确的方向从包装中无菌取出。

7.5.3 制造者应规定处置、发送和贮存的限制条件。

7.5.4 制造者应选择适宜的试验方法，测定处置、发送和贮存是否会对包装性能产生不利影响。

注：附录 B 中给出了可用于评价在处置、贮存和发送系统过程中的包装性能的方法示例。

7.6 试验的文件形成

7.6.1 性能试验开始之前，试验方案应形成文件。试验方案应包括：

- a) 待鉴定的设计构型；
- b) 待进行的试验；
- c) 试验顺序；
- d) 待鉴定的产品信息，如重量、易碎水平、将采用的运输方法和产品销售单元构型的界定(如无菌屏障包装、多包装容器、集装箱)。

7.6.2 该方案还应包括每一被评价特性的通过/失败准则。

试验方案还应包括所期望的贮存条件和有关生产系统和方法的信息。

附录 A

(规范性附录)

不渗透材料透气性试验方法

A.1 应按 GB/T 5402(ISO 5636-5)测试不渗透材料的透气性。

试验指标:在不少于 1 h 之后,内圆筒应无在 ± 1 mm 的公差范围内的可见移动。

A.2 可用其他试验方法作为常规监视和生产试验。这些方法应经过上述材料的基准试验方法进行确认。这些方法如本标准附录 C 中描述的染色渗透试验和 GB/T 458—1989(ISO 5636-2)中描述的测试透气性的肖伯尔法。

注:ISO 5636-1 中给出了用于测定透气性的各种试验方法所用的不同类型仪器的转换系数。

附录 B

(资料性附录)

在发送、贮存和处置系统中包装性能的评价

B.1 包装在发送系统中的性能评价

用于评价包装设计在发送环境中的性能的方法有多种。这些方法最为常用,从而为工程师在根据制造者发送环境设计与之相适应的最终试验方式时提供了灵活性。它们包括:

- a) 对运输容器和系统,ASTM D-4169;
- b) 对指定在原产地以内运输的包装产品,ISTA 程序 1 和 1A;
- c) 对指定在原产地以外出口运输的包装产品,ISTA 程序 2 和 2A。

B.2 评价包装在贮存系统中的性能

下列方法有助于设计具体试验方案:

ASTM D-4332 容器、包装或包装组件试验的状态调节。

其他方法正处在研究和形成文件中,也可考虑用这些方法来评价包装在贮存系统中的性能。

B.3 评价包装在处置系统中的性能

B.3.1 制造包装的方法宜形成文件,应对所确定的关键加工和处置步骤是否对成品有不利影响进行评价。这些步骤可能包括:

- a) 清洗;
- b) 成型/密封/闭合操作;
- c) 灭菌/随后的过程;
- d) 材料处置和包装组件中间体的贮存。

B.3.2 目前尚无这些特定条件的已形成文件的试验方法,围绕这一加工系统制定出具体条件是制造者的职责。了解各生产系统间的相互影响,对于以重现那些具有典型生产能力、装备、加工和工序的系统,并评价这些系统对包装的影响至关重要。

附录 C
(资料性附录)
染色渗透试验

C.1 仪器和试剂

进行染色渗透试验的必要设备:

- C.1.1 经称量的海绵,由公称尺寸为100 mm×75 mm×82 mm的纤维素海绵制成,用防水粘剂将其连接到—110 mm×75 mm的钢板上,总质量为(800±50)g。
- C.1.2 浅盘,深度不小于15 mm,最小尺寸为130 mm×95 mm。
- C.1.3 吸水纸,白色,中速或中/快速吸收滤纸,或气相色谱纸。
- C.1.4 平板玻璃。
- C.1.5 染色溶液,每100 mL含作为浸润剂的0.005%的溴棕三甲铵(溴化十二烷基、十四烷基和十六烷基三甲铵的混合物)的水溶液中含1 g芫紫红。

C.2 抽样

取5个状态调节过的试验样品,每个面积不小于250 mm×105 mm。标识出作为最终包装的内表面。

C.3 试验步骤

将与试验样品大小相同的吸水纸(C.1.3)放置于平板玻璃板(C.1.4)上,让试验样品的内表面与吸水纸相接触。

将染色溶液(C.1.5)倒入浅盘(C.1.2)后,将海绵(C.1.1)放入其内1 min。取出海绵,吸干浅盘边缘上剩余的液体。

将海绵置于试验样品上,确保海绵边缘离开试验样品边缘至少15 mm,放置2 min。

取下海绵和试验样品,检查吸水纸是否因染色溶液透过试验样品而被染色。对其余试验样品重复该步骤。

C.4 试验报告

标识试验样品的来源。

报告吸水纸被发生污染的样品数量。

参 考 文 献

- [1]ISO 186:2002 纸和纸板 测定平均质量的试样的采取
- [2]ISO 187 纸浆、纸和纸板 温湿处理和试验的标准大气及其控制程序与试样温湿处理的步骤
- [3]GB/T 2828.1—2003 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(ISO 2859-1:1999,IDT)
- [4]ISO 5636-1 纸和纸板 透气性的测定(中等范围)第1部分:一般方法
- [5]ISO 5636-2 纸和纸板 透气性的测定(中等范围)第2部分:肖伯尔法
- [6]GB/T 19001—2000 质量管理体系 要求(idt ISO 9001:2000)
- [7]GB/T 16886.1—2001 医疗器械生物学评价 第1部分:评价与试验(idt ISO 10993-1:1997)
- [8]GB 18278—2000 医疗保健产品灭菌 确认和常规控制要求 工业湿热灭菌(idt ISO 11134:1994)
- [9]GB 18279—2000 医疗器械 环氧乙烷灭菌 确认和常规控制(idt ISO 11135:1994)
- [10]GB 18280—2000 医疗保健产品灭菌 确认和常规控制要求 辐射灭菌(idt ISO 11137:1995)
- [11]YY/T 0287—2003 医疗器械 质量管理体系 用于法规的要求(ISO 13485:2003,IDT)
- [12]ISO 13683 医疗保健产品灭菌 辐射灭菌 小批量生产或不经常生产的产品用25 kGy作为灭菌剂量的确认
- [13]ISO 14937 医疗保健产品灭菌 灭菌剂的特性及医疗器械灭菌过程的开发、确认和程序控制的一般要求
- [14]ASTM D-903:1998《粘贴物剥离强度标准试验方法》,美国材料试验协会,100 Barr Harbor West Conshohocken,PA 19428-2959,USA
- [15]ASTM D-4169:1993《运输容器和系统性能试验的标准规范》,100 Barr Harbor West Conshohocken,PA 19428-2959,USA
- [16]ASTM D-4332:1991《容器、包装和包装组成试验的状态调节的标准规范》,100 Barr Harbor Drive, West Conshohocken,PA 19428-2959,USA
- [17]ASTM F-88:1985《软性屏障材料的剥离强度标准规范》,100 Barr Harbor Drive, West Conshohocken,PA 19428-2959,USA
- [18]ASTM F-1140:2000《软性包装耐破坏标准试验方法》,100 Barr Harbor Drive, West Conshohocken,PA 19428-2959,USA
- [19]ASTM F-1608:00《多孔包装材料微生物分级的标准试验方法》,100 Barr Harbor Drive, West Conshohocken,PA 19428-2959,USA
- [20]ASTM F-1886:《目力检测医用包装密封完好性的标准试验方法》,100 Barr Harbor Drive, West Conshohocken,PA 19428-2959,USA
- [21]ASTM F 1929:98《染色液渗透法检验多孔医疗包装中密封泄漏的标准试验方法》,100 Barr Harbor Drive, West Conshohocken,PA 19428-2959,USA
- [22]ISTA 程序 1 和 1A:1996 运输前试验程序 程序 1 和 1A《包装产品包装了原装物后的运输试验程序》,国际安全运输协会,1400 Abbott Road Suite 310, East Lansing, MI 48823, USA
- [23]ISTA 程序 2 和 2A:1996 运输前试验程序 程序 2 和 2A《包装产品未包装原装物后的运输试验程序》,国际安全运输协会,1400 Abbott Road Suite 310, East Lansing, MI 48823, USA
- [24]欧洲药典
- [25]EN 285 灭菌 蒸汽灭菌器 大灭菌器
- [26]EN 552 医疗器械灭菌 辐射灭菌确认和常规控制
- [27]EN 554 医疗器械灭菌 湿热灭菌确认和常规控制

- [28]EN 556-1 医疗器械灭菌 标注无菌医疗器械的要求 第1部分:最终灭菌医疗器械的要求
- [29]EN 868-1 待灭菌医疗器械包装材料和系统 第1部分:一般要求和试验方法
- [30]EN 868-2 待灭菌医疗器械包装材料和系统 第2部分:灭菌卷 要求和试验方法
- [31]EN 868-3 待灭菌医疗器械包装材料和系统 第3部分:纸袋(EN 868-4中规定)、袋和卷轴
(EN 868-5中规定)生产用纸 要求和试验方法
- [32]EN 868-4 待灭菌医疗器械包装材料和系统 第4部分:纸袋 要求和试验方法
- [33]EN 868-5 待灭菌医疗器械包装材料和系统 第5部分:纸和塑料膜结构的热封和自封的袋和卷
要求和试验方法
- [34]EN 868-6 待灭菌医疗器械包装材料和系统 第6部分:环氧乙烷灭菌或辐射灭菌的医用包装制
造用纸 要求和试验方法
- [35]EN 868-7 待灭菌医疗器械包装材料和系统 第7部分:环氧乙烷灭菌或辐射灭菌的热封医用包
装制造用涂胶纸 要求和试验方法
- [36]EN 868-8 待灭菌医疗器械包装材料和系统 第8部分:符合 EN 285 蒸汽灭菌器多次使用的灭
菌容器 要求和试验方法
- [37]EN 868-9 待灭菌医疗器械包装材料和系统 第9部分:用于制造热封袋、卷和盖的有粘和无涂
聚烯烃非织造材料 要求和试验方法
- [38]EN 868-10 待灭菌医疗器械包装材料和系统 第10部分:用于制造热封袋、卷和盖的涂胶聚烯烃
非织造材料 要求和试验方法
- [39]EN 1422 医用灭菌器 环氧乙烷灭菌器 要求和试验方法
-