ICS 11.080.01
C 47

中华人民共和国国家标准

GB 18282.1—2015/ISO 11140-1:2005
代替 GB 18282.1—2000

医疗保健产品灭菌 化学指示物 第1部分:通则

Sterilization of health care products—Chemical indicator—Part 1:General requirements

(ISO 11140-1:2005,IDT)

2015-12-10 发布 2017-01-01 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　分类 …… 2
5　一般要求 …… 3
6　性能要求 …… 4
7　测试方法 …… 5
8　过程(一类)指示物的附加要求 …… 7
9　单变量(三类)指示物的附加要求 …… 9
10　多变量(四类)指示物的附加要求 …… 10
11　蒸汽整合(五类)指示物的附加要求 …… 10
12　干热整合(五类)指示物的附加要求 …… 11
13　环氧乙烷整合(五类)指示物的附加要求 …… 11
14　模拟(六类)指示物的附加要求 …… 12
附录A(资料性附录)　证明产品有效期的方法 …… 13
附录B(资料性附录)　测试指示物的示例 …… 14
附录C(资料性附录)　整合指示物的要求的原理及其与ISO 11138规定的生物指示物的要求和微生物灭活的关联性 …… 15
附录D(资料性附录)　蒸汽甲醛指示物液相测试方法的原理 …… 20
附录E(资料性附录)　指示物组成之间的关系 …… 21
参考文献 …… 22

前　言

GB 18282 的本部分的全部技术内容为强制性。

GB 18282《医疗保健产品灭菌　化学指示物》分为以下几部分：

——第 1 部分：通则；

——第 3 部分：用于 BD 类蒸汽渗透测试的二类指示物系统；

——第 4 部分：用于替代性 BD 类蒸汽渗透测试的二类指示物；

——第 5 部分：用于 BD 类空气排除测试的二类指示物。

注：GB 18282.2《医疗保健产品灭菌　化学指示物　测试设备和方法》被 GB/T 24628—2009《医疗保健产品灭菌　生物与化学指示物　测试设备》代替。

本部分为 GB 18282 的第 1 部分。

本部分按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本部分代替 GB 18282.1—2000《医疗保健产品灭菌　化学指示物　第 1 部分：通则》，与 GB 18282.1—2000 相比，主要差异如下：

——增加了渐进反应、指示物系统、偏移、渗透、衬底、可视变化的术语和定义；

——增加了对“汽化过氧化氢”灭菌过程指示物关键参数的要求；

——增加了第 6 章对指示物性能的要求和第 7 章指示物的测试方法；

——增加了附录 A～附录 E 的内容。

本部分等同采用 ISO 11140-1:2005《医疗保健产品灭菌　化学指示物　第 1 部分：通则》。

与本部分中规范性引用的国际文件有一致性对应关系的我国文件如下：

——GB/T 7408—2005　数据元和交换格式　信息交换　日期和时间表示法(ISO 8601:2000，IDT)；

——GB 18281(所有部分)　医疗保健产品灭菌　生物指示物[ISO 11138(所有部分)]；

——GB/T 19633.1—2015　最终灭菌医疗器械的包装　第 1 部分：材料、无菌屏障系统和包装系统要求(ISO 11607-1:2006，IDT)；

——GB/T 19633.2—2015　最终灭菌医疗器械的包装　第 2 部分：成形、密封和装配过程的确认要求(ISO 11607-2:2006，IDT)；

——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)。

本部分做了下列编辑性修改：

——删除了国际标准的前言；

——引言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。

本部分由国家食品药品监督管理总局提出。

本部分由全国消毒技术与设备标准化技术委员会(SAC/TC 200)归口。

本部分起草单位：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、山东新华医疗器械股份有限公司。

本部分主要起草人：吴伟荣、张扬、钱英杰、王洪敏。

本部分所代替标准的历次版本发布情况为：

——GB 18282.1—2000。

引　言

GB 18282 的本部分规定了化学指示物性能要求和(或)测试方法,化学指示物预期用于蒸汽、干热、环氧乙烷、γ 和 β 辐照、蒸汽甲醛或汽化过氧化氢灭菌过程的测试。

对于本部分没有具体提供预期用于其他灭菌方法的指示物(如湿热灭菌的其他形式)的附加要求,本部分的通用要求将适用。

对于特定测试指示物(例如 B-D 测试指示物)的要求包括在 GB 18282 的其他部分。

用于灭菌器及用于灭菌过程控制与确认的标准,分别描述了灭菌器的性能测试和日常控制与确认方法。

本部分预期用于化学指示物制造商,并规定了化学指示物的通则。GB 18282 的随后部分规定了特定用途的化学指示物,以及用于医疗保健产品包括工业的特定灭菌过程的测试的特定要求,本部分规定的化学指示物的用途,在 ISO 15882、EN 285、GB 18279 和 ISO 17665 中描述。

抗力仪(见 ISO 18472)用于表征本部分描述的化学指示物的性能。抗力仪允许有特定测试条件和周期结果的精确变化,以形成受控的物理研究。抗力仪与常规的灭菌器不同,因此,如果常规的灭菌器用于尝试重复抗力仪的条件,可能发生错误的和(或)令人误解的结果。

医疗保健产品灭菌　化学指示物
第1部分:通则

1　范围

1.1　GB 18282的本部分规定了指示物一般要求和测试方法,这些指示物是通过物理的和/或化学的物质变化来显示其暴露于灭菌过程,并用于监测获得规定的单个或多个灭菌过程参数,它们不依赖于对微生物的存活或失活反应。

注:生物学测试系统依靠对有机体生存能力的证明来进行测试。关于该类测试系统应在ISO 11138系列的生物指示物(BIs)涉及。

1.2　本部分的要求和测试方法适用于GB 18282的其他部分规定的所有指示物,除其他部分修改或增加的要求外,这种情况特定的部分的要求将适用。

相关的测试设备在ISO 18472中描述。

注:特定测试指示物(二类)的附加要求在GB 18282.3、GB 18282.4和GB 18282.5给出。

2　规范性引用文件

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

ISO 8601　数据元和交换格式　信息交换　日期和时间表示法(Data elements and interchange formats—Information interchange—Representation of dates and times)

ISO 11138(所有部分)　医疗保健产品灭菌　生物指示物系统(Sterilization of health care products—Biological indicators systems)

ISO 11607　最终灭菌医疗器械包装(Packaging for terminally sterilized medical devices)

ISO 18472　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)

3　术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

洇开　bleed

超出指示剂印刷边界的指示剂的迁移。

3.2

关键变量　critical variable

灭菌过程中必需的参数(并要求监测)。

3.3

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。

3.4

渐进反应 graduated response

暴露于一个或多个允许评估达到水平的过程变量后，出现的渐进的可视变化。

3.5

指示物 indicator

指示剂与其衬底以最终应用形式的组合(参见附录 E)。

注：与特定测试负载组合的指示物系统也定义为指示物。

3.6

指示剂/指示试剂 indicator agent/indicator reagent

活性的物质或活性物质的组合(参见附录 E)。

3.7

指示物系统 indicator system

指示剂与其衬底组合，随后用于与特定测试负载组合。

3.8

脱落 off-set

指示剂转移到与指示物表面紧密接触的材料上。

3.9

参数 parameter

过程变量的规定值。

3.10

渗透 penetration

指示剂穿过衬底达到指示剂所在面的反面的迁移。

3.11

饱和蒸汽 saturated steam

处于冷凝和汽化平衡状态之间的水蒸气。

3.12

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。

3.13

衬底 substrate

适用于指示剂的载体或支持物质(参见附录 E)。

3.14

变量 variable

灭菌过程的条件，其变化可影响杀灭微生物效果。

3.15

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反应。

4 分类

4.1 概述

在 GB 18282 的随后部分，指示物是通过它们的预期用途进行分类。本部分所描述的化学指示物

被分成六类，化学指示物中的每一个类型根据它们用于使用的灭菌过程而进一步划分，分类结构仅表示特性及使用由制造商定义的每个型号指示物的预期用途。这种分类没有等级意义。

4.2 一类：过程指示物

过程指示物预期用于单个单元(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中的一个或多个起反应(见表1～表6)。

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。

注：特定测试指示物(二类指示物)的要求在GB 18282的其他部分中给出。

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(见5.2)，并用于表明在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5.7和5.8)。

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(见5.2)，并用于表明在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5.7和5.8)。

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，产生的标定值等同于或超过ISO 11138系列标准所给出的对生物指示物的性能要求(见第11章～第13章)。

4.7 六类：模拟指示物

模拟指示物是灭菌周期验证指示物，它应对特定灭菌周期的所有灭菌关键变量起反应，其标定值是从特定灭菌过程的关键变量中产生的。

5 一般要求

5.1 本章规定的要求适用于所有的指示物，除在GB 18282的随后部分或章中特别排除或修订外。

5.2 对于不同灭菌过程，下列参数被定义为关键变量：

——蒸汽：时间、温度和水(通过饱和蒸汽传输)；

——干热：时间和温度；

——环氧乙烷：时间、温度、相对湿度和环氧乙烷(EO)浓度；

——辐照：总吸收剂量；

——蒸汽-甲醛：时间、温度、水(通过饱和蒸汽传输)和甲醛浓度；

——汽化过氧化氢：时间、温度、过氧化氢浓度。

5.3 制造商应建立明文规定和维持一个正式的质量体系，用以覆盖本部分规定的所有操作。

注：GB/T 19001和YY/T 0287描述了质量体系设计、制造和测试的要求。

5.4 每一指示物应清晰标记适用于预期使用的过程类型(见5.6和5.7)，包括指示物的类别(见第4章)，对于三类、四类、五类、六类指示物，还包括标定值。

如果指示物的尺寸和规格不允许这些信息以每厘米6个字符或更大的字体进行标记时，这些信息应在标签上和/或使用说明书中提供。

5.5 对于制造商规定的指示物有效期，应符合本部分要求(参见附录 A)。

5.6 灭菌过程的缩写描述应与下列符号一致：

STEAM：所有蒸汽灭菌过程。

DRY：所有干热灭菌过程。

EO：所有环氧乙烷灭菌过程。

IRRAD：所有辐照灭菌过程。

FORM：所有蒸汽-甲醛灭菌过程。

VH_2O_2：所有汽化过氧化氢灭菌过程。

这些描述均是符号，不宜被翻译使用。

5.7 如果指示物是预期用于特定灭菌周期，这些信息应在指示物上标示或编码。例如：

STEAM

121 ℃ 15 min

(见 3.12 和 5.6)

5.8 指示物的每个包装或附在包装里的技术信息说明书应提供下列信息：

a) 预期发生的变化；对于颜色变化的指示物，如果颜色变化不能准确描述，则提供预期颜色范围的变化和不变化指示物的样品；

b) 指示物反应的关键变量，它们的标定值(如适用)；

c) 分类(见第 4 章)，过程(见 5.6)，指示物预期用途(见 5.7)；

d) 使用前和使用后的贮存条件；

e) 在规定的贮存条件下的有效日期，或生产日期加保存期限，标示应符合 ISO 8601 的规定(例如：YYYY-MM)；

f) 提供可溯源的唯一编码(例如批次号码)；

g) 确保指示物正常功能的使用说明书；

h) 在指示物预期使用中，对指示物性能有不良影响的任何可能遇见的干扰物质，或者可能发生的情况；

i) 在使用期间和/或使用后需采取的任何安全预防措施；

j) 制造商或供应商的名称和地址；

k) 当按制造商说明书规定贮存完全/不完全变化的指示物时，任何可能发生的变化的性质。

注：国家或者地方法规可以包括附加的或者不同的要求。

5.9 制造商应保留文件证据，证明指示物在用于其指定的灭菌过程进行前、进行中及进行后，均不释放任何已知的、足以损害健康或对被灭菌产品的预期性能产生损害的有毒物质。

6 性能要求

6.1 概述

6.1.1 当指示物暴露于灭菌过程期间所有变量均已达到或者超过产生可视变化、渐进反应以及终点的水平时，这些变化按照指示物制造商的规定贮存条件，从使用日期开始不少于六个月时间应保持不变。

6.1.2 不完全变化的指示物在贮存中会变质，或回到不变化的条件或缓慢完成变化反应。如果发生了此类的变质，这些信息应在制造商提供的技术信息说明书中声明[见 5.8 k)]。

6.2 一类指示物

6.2.1 指示物暴露后出现的可视变化应清晰可见，并应从浅到深，或从深到浅，或从一种颜色到另一种可辨别的不同颜色(见第 8 章)。

6.2.2 当按照 ISO 11607 在一次性使用包装材料印刷时，指示剂不应洇开或偏移至损害指示物的使用或者对包装材料造成危害的程度。当按 7.2 给出的方法进行测试时(同样见 5.9)，其设计的灭菌过程前、中、后不应出现渗透现象。

6.3 二类指示物

GB 18282.3、GB 18282.4 和 GB 18282.5 给出了二类指示物的特定要求。

6.4 三类、四类、五类和六类指示物

6.4.1 指示物暴露于关键变量的标定值之后，出现的终点应清晰可见，并应从浅到深，或从深到浅，或应从一种颜色到另一种可辨别的不同颜色。

6.4.2 当按 7.2 给出的方法进行测试时(同样见 5.9)，指示剂不应脱落或者渗透所用的衬底或与其设计的灭菌过程前、中、后所接触的材料。

7 测试方法

7.1 概述

与本部分中第 6 章、第 7 章和第 14 章规定符合的测试，应通过将指示物暴露于规定的条件下执行，以及使用的设备应符合 ISO 18472 的要求，然后检查指示物的符合性。

用于辐照指示物的特定测试方法没有规定，性能要求在 8.5 中规定。

注：二类指示物的测试设备和方法包含在 GB 18282.3、GB 18282.4 和 GB 18282.5 中。

7.2 脱落(转移)

在指示物上放置与衬底相似的第二层，并与指示剂紧密接触。按指示物制造商的规定，在灭菌过程处理指示物，目力检查指示物，其衬底和第二层衬底在灭菌过程前后，符合 6.2.2 或 6.4.2 规定。

7.3 步骤——蒸汽指示物

7.3.1 将指示物装载在一个合适的样品装载架上，样品装载架应不影响指示物的性能。

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。不同指示物要求不同样品装载架的设计。咨询制造商的指导意见。

7.3.2 开始测试周期之前，应将抗力仪的内表面加热到所需温度。

7.3.3 将装载好的样品装载架放入抗力仪内，按以下顺序进行操作：

a) 在 2 min 内将抗力仪抽真空至 4.5 kPa±0.5 kPa[化学指示物制造商可选择规定不同真空深度的使用；如果有具体规定，这信息应包括在每个指示物的包装内，或提供在每个包装的技术信息说明书里(见 5.8)]；

b) 注入蒸汽，在 10 s 内使抗力仪内的温度达到所需的测试温度；

c) 在规定的暴露时间里保持测试条件；

d) 在暴露时间末，在 1 min 之内将抗力仪抽真空至 10 kPa 或更低，然后注入空气至环境压力。

7.3.4 将指示物从抗力仪中迅速移出，并按要求进行目力检查，记录结果。

指示物应尽快从抗力仪中移出，以避免在测试中长期暴露于过程关键变量。

7.4 步骤——干热指示物

7.4.1 将指示物装载在一个合适的样品装载架上，样品装载架应不影响指示物的性能。

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。不同指示物要求不同样品装载架的设计。咨询制造商的指导意见。

7.4.2 预热抗力仪至规定的测试温度。

7.4.3 将装载好的样品装载架放入抗力仪内，关闭入口并开始过程周期。在抗力仪内，要求达到指示物表面规定温度的时间应不超过 1 min。

7.4.4 在规定的暴露时间内保持测试条件。

7.4.5 在暴露时间末，迅速将样品从抗力仪中移出，并在 1 min 之内冷却至 100 ℃或以下。

7.4.6 将指示物从抗力仪中迅速移出，并按要求进行目力检查，记录结果。

指示物应尽快从抗力仪中移出，以避免在测试中长期暴露于过程关键变量。

7.5 步骤——EO 指示物

7.5.1 将指示物装载在一个合适的样品装载架上，样品装载架应不影响指示物的性能。

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。不同指示物要求不同样品装载架的设计。咨询制造商的指导意见。

7.5.2 在开始测试周期前，样品、样品装载架和抗力仪内表面应平衡至规定温度。

7.5.3 将装载好的样品装载架放入抗力仪内，按以下顺序进行操作：

a) 将抗力仪抽真空至 10 kPa±0.5 kPa[化学指示物制造商可选择规定不同真空深度的使用；如果有具体规定，这信息应包括在每个指示物的包装内，或提供在每个包装的技术信息说明书里(见 5.8)]；

b) 注入足量的水蒸气，将抗力仪内的湿度升至规定的水平；

c) 在 1 min 之内，注入环氧乙烷气体至规定的浓度(在无气体暴露周期，不应注入环氧乙烷气体；如适用，应注入混合气体至工作压力。测试不应在可能有残留环氧乙烷的容器中进行)；

d) 在规定的暴露时间内保持测试条件；

e) 在暴露时间末，在 1.5 min 内，将指示物周围的 EO 浓度减少至不再影响指示物的水平。

7.5.4 将指示物从抗力仪中迅速移出，并按要求进行目力检查，记录结果。

指示物应尽快从抗力仪中移出，以避免在测试中长期暴露于过程关键变量。

7.6 步骤——蒸汽甲醛指示物

注：参见附录 D。

7.6.1 准备浓度为 1 mol/L±0.01 mol/L 的甲醛水溶液。该甲醛溶液的浓度应通过使用已确认过的分析方法进行建立。

7.6.2 预热甲醛溶液至 60 ℃±0.5 ℃。

7.6.3 将指示物装载在一个合适的样品装载架上，样品装载架应不影响指示物的性能。

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。不同指示物要求不同样品装载架的设计。咨询制造商的指导意见。

7.6.4 将指示物装载在样品装载架上，并浸入甲醛溶液。

确保指示物完全被浸入甲醛溶液中，且不浮于表面。

7.6.5 在规定的暴露时间内保持测试条件。

7.6.6 在暴露时间末，在 1.5 min 内，将指示物周围的甲醛浓度减少至不再影响指示物的水平。并按要求进行目力检查，记录结果。

指示物应尽快从甲醛溶液中移出。

7.7 步骤——汽化过氧化氢指示物

7.7.1 将指示物装载在一个合适的样品装载架上，样品装载架应不影响指示物的性能。

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。不同指示物要求不同样品装载架的设计。咨询制造商的指导意见。

7.7.2 在开始测试周期前，样品、样品装载架和抗力仪内表面应平衡至规定温度。

7.7.3 将装载好的样品装载架放入抗力仪内，按以下顺序进行操作：

a) 如有规定，注入足量的水蒸气将抗力仪内的湿度升至规定的水平；

b) 在 2 s 之内，注入汽化过氧化氢至规定的测试条件浓度(在 0 min 的暴露时间，不宜注入过氧化氢)；

c) 在规定的暴露时间内保持测试条件；

d) 在暴露时间末，将指示物周围的过氧化氢浓度减少至不再影响指示物的水平。

7.7.4 将指示物从抗力仪中迅速移出，并按要求进行目力检查，记录结果。

指示物应尽快从抗力仪中移出，以避免在测试中长期暴露于过程关键变量。

8 过程(一类)指示物的附加要求

8.1 印刷或使用在包装材料上的过程指示物

过程指示物可以印刷在包装材料上或者出现在自粘标签、袋、包装带(打包胶带)、挂签、插入式标签等上面。

8.2 用于蒸汽灭菌过程的过程指示物

过程指示物暴露于表 1 规定的测试条件，应符合要求。

表 1 用于STEAM的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	不变化或与制造商规定的可视变化有显著区别的变化	制造商规定的可视变化
饱和蒸汽	3.0 min±5 s	121^{+3}_{0} ℃	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} ℃	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} ℃	可接受的结果	不可接受的结果
饱和蒸汽	2 min±5 s	134^{+3}_{0} ℃	不可接受的结果	可接受的结果
干热	30 min±1 min	140^{+2}_{0} ℃	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。				

8.3 用于干热灭菌过程的过程指示物

过程指示物暴露于表 2 规定的测试条件，应符合要求。

表 2　用于DRY的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	不变化或与制造商规定的可视变化有显著区别的变化	制造商规定的可视变化
干热	20 min±1 min	160^{+5}_{0} ℃	可接受的结果	不可接受的结果
干热	40 min±1 min	160^{+5}_{0} ℃	不可接受的结果	可接受的结果

8.4　用于环氧乙烷灭菌过程的过程指示物

过程指示物暴露于表 3 规定的测试条件，应符合要求。

无 EO 气体测试宜在无 EO 气体残留的条件下进行。如果环氧乙烷在不明显存在的条件下出现颜色变化，则需对完全无 EO 气体进行确认。

表 3　用于EO的一类过程指示物的测试和性能要求

测试环境	测试时间	测试温度	相对湿度	气体浓度	不变化或与制造商规定的可视变化有显著区别的变化	制造商规定的可视变化
无 EO 气体	90 min±1 min	60 ℃±2 ℃	≥85%	无	可接受的结果	不可接受的结果
EO 气体测试	5 min±15 s	30 ℃±1 ℃	60%±10%	600 mg/L±30 mg/L	可接受的结果	不可接受的结果
	2 min±15 s	54 ℃±1 ℃				
EO 气体测试	30 min±15 s	30 ℃±1 ℃	60%±10%	600 mg/L±30 mg/L	不可接受的结果	可接受的结果
	20 min±15 s	54 ℃±1 ℃				
注：一些环氧乙烷指示物的反应会被二氧化碳或者其他气体损坏。如果是此类配方的话，损坏可能出现，指示物宜在一个采用不少于 80%二氧化碳或者其他气体与环氧乙烷混合的系统中进行测试[见 5.8 h)]。						

8.5　用于辐照灭菌过程的过程指示物

过程指示物暴露于表 4 规定的测试条件，应符合要求。

表 4　用于IRRAD的一类过程指示物的测试和性能要求

测试环境	强度	峰值波长	吸收剂量	测试时间	不变化或与制造商规定的可视变化有显著区别的变化	制造商规定的可视变化
紫外辐照	≥3.3 W/m²	254 nm	不适用	120 min±5 min	可接受的结果	不可接受的结果
电离辐照	不适用	不适用	1 kGy±1 kGy	不适用	可接受的结果	不可接受的结果
电离辐照	不适用	不适用	10 kGy±1 kGy	不适用	不可接受的结果	可接受的结果
注：紫外辐照测试是用于保证指示物不会对因疏忽暴露在阳光下的非电离辐照进行反应，已证明水银蒸气灯能提供适合的峰值波长。						

8.6 用于蒸汽甲醛灭菌过程的过程指示物

8.6.1 过程指示物暴露于表5规定的测试条件，应符合要求。

无甲醛测试宜在无残留甲醛下进行。如果在不明显甲醛存在下出现颜色变化，完全无甲醛需要确认。

表5 用于FORM的一类过程指示物的测试条件和性能要求

测试条件	测试时间	测试温度	气体浓度	不变化或与制造商规定的可视变化有显著区别的变化	制造商规定的可视变化
无甲醛	90 min±1 min	80 ℃±2 ℃	无	可接受的结果	不可接受的结果
甲醛	20 s±5 s	60 ℃±0.5 ℃	1.0 mol/L±0.01 mol/L	可接受的结果	不可接受的结果
甲醛	15 min±15 s	70 ℃±2 ℃	1.0 mol/L±0.01 mol/L	不可接受的结果	可接受的结果

8.6.2 对于在55 ℃以下或者65 ℃以上的温度条件下进行操作的蒸汽甲醛灭菌周期指示物，表5中描述的测试应在指示物制造商规定的最大温度和甲醛浓度下进行。

注：制造商可能需要用蒸汽甲醛过程来完成指示物的附加功能测试，以证明指示物与特定过程的适用性(见5.7、5.8和附录D)。

8.7 用于汽化过氧化氢灭菌过程的过程指示物

过程指示物暴露于表6规定的测试条件，应符合要求。

无过氧化氢测试应在无残留过氧化氢情况下进行。如果在无明显过氧化氢存在时出现颜色变化，完全无过氧化氢的状态需要确认。

表6 用于VH_2O_2的一类过程指示物的测试条件和性能要求

测试条件	测试时间	测试温度	气体浓度	不变化或与制造商规定的可视变化有显著区别的变化	制造商规定的可视变化
无过氧化氢测试	45 min±5 min	59 ℃±0.5 ℃	无	可接受的结果	不可接受的结果
	45 min±5 min	27 ℃±0.5 ℃	无		
过氧化氢测试	7 s±1 s	50 ℃±0.5 ℃	2.3 mg/L±0.4 mg/L	可接受的结果	不可接受的结果
	10 s±1 s	27 ℃±0.5 ℃	2.3 mg/L±0.4 mg/L		
过氧化氢测试	6 min±1 s	50 ℃±0.5 ℃	2.3 mg/L±0.4 mg/L	不可接受的结果	可接受的结果
	10 min±1 s	27 ℃±0.5 ℃	2.3 mg/L±0.4 mg/L		

9 单变量(三类)指示物的附加要求

9.1 应能监测5.2所列的关键变量之一。

9.2 在标定值下(测试点1)测试应达到终点(见表7)。

9.3 在标定值减去公差下(测试点2)测试不应达到终点(见表7)。

10 多变量(四类)指示物的附加要求

10.1 应能监测 5.2 所列的两个或多个的关键变量。

10.2 在标定值下(测试点 1)测试应达到终点(见表 7)。

10.3 在标定值减去整合公差下(测试点 2)测试不应达到终点(见表 7)。

10.4 用于蒸汽和蒸汽甲醛的多变量指示物,在干热条件下的时间和温度标定值测试时,即:在无水分,但所有参数都在标定值下,指示物不应达到终点(见表 7)。

注:干热测试是用于保证蒸汽和蒸汽甲醛用多变量指示物所需的用于反应的蒸汽的存在。

表 7 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	测试温度	灭菌剂浓度 mg/L	相对湿度 %
蒸汽	1 2	SV SV(1−25%)	SV−0 ℃ SV−2 ℃		
干热	1 2	SV SV(1−25%)	SV−0 ℃ SV−5 ℃		
环氧乙烷	1 2	SV SV(1−25%)	SV−0 ℃ SV−5 ℃	SV SV(1−25%)	>30 >30
蒸汽甲醛	1 2	SV SV(1−25%)	SV−0 ℃ SV−3 ℃	SV SV(1−20%)	
注:多变量(四类)指示物测试的示例,参见附录 B。					
[a] 测试点 1:当指示物在标定值下测试时应达到其终点。 测试点 2:当指示物在所有标定值减去整合允差下测试时不应达到终点。					

11 蒸汽整合(五类)指示物的附加要求

注:参见附录 C。

11.1 蒸汽过程整合指示物应经历一终点,指示暴露在已达 11.2～11.10 给出的相应允差范围内各个规定变量的蒸汽灭菌周期。

11.2 应规定 121 ℃时的标定值时间,并应不少于 16.5 min。

11.3 暴露于 121 ℃±0.5 ℃,相当于 121 ℃时标定值时间的饱和蒸汽条件下,整合指示物应达到或超过其终点(通过条件)。

11.4 暴露于 121 ℃±0.5 ℃,相当于 121 ℃时 63.6%标定值时间的饱和蒸汽条件下,整合指示物不应达到其终点(失败条件)。

11.5 在 135 ℃±0.5 ℃和在 121 ℃～135 ℃范围内的一个或多个等差温度测试点的干饱和蒸汽条件下,指示物反应终点应被确立。在这些温度测试点下达到终点的时间应是制造商确定的并给出的标定值。

11.6 整合指示物温度系数应通过 lgSV 和/或 SV 对温度所绘出的曲线的斜率进行确定。

注:在这些附加温度下制造商的标定值可用于确定整合指示物的温度系数。

11.7 整合指示物温度系数应不小于 6 ℃,并且不大于 14 ℃,且通过最小二乘回归曲线的数据分析建立的曲线相关系数应不小于 0.9。

11.8 暴露于 135 ℃±0.5 ℃，相当于 135 ℃时 63.6%标定值时间(已确定)的饱和蒸汽条件下，整合指示物不应达到终点(失败条件)。

11.9 暴露于 11.5 中使用的温度，相当于 63.6%标定值时间(已确定)的饱和蒸汽条件下，整合指示物不应达到终点(失败条件)。

11.10 暴露于 137^{+1}_{0} ℃，30^{+1}_{0} min 的干热条件下，整合指示物不应达到终点。

11.11 制造商应明确说明任何可能对灭菌过程效力产生不良影响的，但又不能被指示物所检测到的，或通过保证获得满意关键变量仍未被检测到的因素[见 5.8 h)]。

注：一些认证机构要求蒸汽整合指示物性能的证明与适当的生物指示物同时进行。

12 干热整合(五类)指示物的附加要求

12.1 干热过程整合指示物应经历清晰、可以觉察的变化，指示暴露在已达 12.2～12.9 给出的相关允差范围内各个规定变量的干热灭菌周期。

12.2 应规定 160 ℃时的标定值时间，并应大于 30 min。

12.3 暴露于 160 ℃±1.5 ℃，相当于 160 ℃时标定值时间的干热条件下，整合指示物应达到或超过终点(通过条件)。

12.4 暴露于 160 ℃±1.5 ℃，相当于 160 ℃时 63.6%标定值时间的干热条件下，整合指示物不应达到终点(失败条件)。

12.5 在 180 ℃±1.5 ℃和一个或多个下列温度：140 ℃±1.5 ℃、170 ℃±1.5 ℃的干热条件下，终点应确定。在这些温度下达到终点的时间应是制造商规定的标定值(已确定)。

12.6 整合指示物的温度系数应通过 lgSV 和/或 SV 对温度所绘出的曲线的斜率进行确定。

注：在这些附加温度下制造商的标定值可用于确定整合指示物的温度系数。

12.7 整合指示物温度系数应不小于 20 ℃，并且不大于 40 ℃，且通过最小二乘回归曲线的数据分析建立的曲线相关系数应不小于 0.9。

12.8 暴露于 180 ℃±1.5 ℃，相当于 180 ℃时 63.6%标定值时间(已确定)的干热条件下，整合指示物不应达到终点(失败条件)。

12.9 暴露于 12.5 中所用的 140 ℃±1.5 ℃、170 ℃±1.5 ℃，相当于 63.6%标定值时间(已确定)的干热条件下，整合指示物不应达到终点(失败条件)。

12.10 制造商应明确说明任何可能对灭菌过程效力产生不良影响，但又不能被指示物所检测到，或通过保证获得满意关键变量仍未被检测到的因素[见 5.8 h)]。

注：一些认证机构要求蒸汽整合指示物性能的证明与适当的生物指示物同时进行。

13 环氧乙烷整合(五类)指示物的附加要求

注：参见附录 C。

13.1 环氧乙烷过程整合指示物应经历一清晰、可以觉察的变化，指示暴露在已达 13.2～13.5 给出的相应允差范围内各个规定变量的环氧乙烷周期。

13.2 在 54 ℃±0.5 ℃，600 mg/L±30 mg/L，相对湿度 60%±10%下的标定值时间应至少 30 min，和/或在 37 ℃±0.5 ℃，600 mg/L±30 mg/L，相对湿度 60%±10%下的标定值时间应至少 9 0min(见 5.7 和 5.8)。

13.3 暴露于 54 ℃±0.5 ℃，600 mg/L±30 mg/L，相对湿度 60%±10%，相当于标定值时间的环氧乙烷过程，和暴露于 37 ℃±0.5 ℃，600 mg/L±30 mg/L，相对湿度 60%±10%，相当于标定值时间的环氧乙烷过程，整合指示物应达到终点(通过条件)。

13.4 暴露于 54 ℃±0.5 ℃,600 mg/L±30 mg/L,相对湿度 60%±10%,相当于 66.7%标定值时间的环氧乙烷过程,和暴露于 37 ℃±0.5 ℃,600 mg/L±30 mg/L,相对湿度 60%±10%,相当于 66.7%标定值时间的环氧乙烷过程,整合指示物不应达到终点(失败条件)。

13.5 暴露于 54 ℃±0.5 ℃,相对湿度 60%±10%,相当于标定值时间的无环氧乙烷条件下,和暴露于 37 ℃±0.5 ℃,相对湿度 60%±10%,相当于标定值时间的无环氧乙烷条件下,整合指示物不应达到终点(失败条件)。

注:一些认证机构要求蒸汽整合指示物性能的证明与适当的生物指示物同时进行。

13.6 制造商应明确说明任何可能对灭菌过程效力产生不良影响,但又不能被指示物所检测到,或通过保证获得满意关键变量仍未被检测到的因素[见 5.8 h)]。

14 模拟(六类)指示物的附加要求

14.1 模拟指示物应按 5.2 列出的所有关键变量进行设计,并经历一终点,指示暴露在已达表 8 给出的相应允差范围内各个规定变量的某个灭菌周期。

14.2 模拟指示物在标定值下(测试点 1)测试时,应达到终点(通过条件)。

14.3 模拟指示物在标定值减去整合公差(测试点 2)测试时,不应达到终点(失败条件)。

14.4 用于蒸汽的模拟指示物暴露于 137^{+1}_{0} ℃,30^{+1}_{0} min 的干热条件下,不应达到终点。

注:干热测试用于保证蒸汽用模拟指示物所需的用于反应的蒸汽的存在。

14.5 制造商应明确说明任何可能对灭菌过程效力产生不良影响的,但又不能被指示物所检测到的,或通过保证获得满意关键变量仍未被检测到的因素[见 5.8 h)]。

表 8 六类指示物测试和性能要求

灭菌过程	测试点[a]	测试时间 min	测试温度	气体浓度 mg/L	相对湿度 %
蒸汽	1	SV	SV−0%		
	2	SV(1−6%)	SV−1%		
干热	1	SV	SV−0%		
	2	SV(1−20%)	SV−1%		
环氧乙烷	1	SV	SV−0%	SV	>30
	2	SV(1−10%)	SV−2%	SV(1−15%)	>30

注:模拟(六类)指示物测试的示例,参见附录 B。

[a] 测试点 1:当指示物在标定值下测试时应达到其终点(通过条件)。
测试点 2:当指示物在所有标定值减去组合允差下测试时不应达到终点(失败条件)。

附 录 A
（资料性附录）
证明产品有效期的方法

A.1 产品有效期的确定应按照测试前订立的书面方案进行测试。书面方案宜规定样品尺寸、抽样方法和数据计算的要求。

注：国家或地方法规包括附加或不同要求，遵循质量管理标准（特别是 GB/T 19001 和 YY/T 0287）可能要求附加或不同的规定。

A.2 产品的样品应保存在常规包装内，贮存于不低于最大温湿度推荐值的环境中。这些条件应被控制和监测。

A.3 所有产品的特征在有效期期间应保持其原有的性能指标。

A.4 所有贮存测试结果应在测试结束后保留有效期加 1 年的时间。此后，在产品销售期间应保留结论性报告。

附 录 B
（资料性附录）
测试指示物的示例

B.1 测试干热过程单变量（三类）指示物的示例

标定值为 160 ℃的指示物。

制造商应指明该指示物的性能是在标定值为 160 ℃的条件下进行鉴定的（见 5.8）。当在 160 ℃（标定值，测试点 1）测试时，使用本部分规定的测试方法，指示物应达到其终点。当在 155 ℃（标定值减允差，测试点 2）（见注）测试时，指示物不应达到其终点。没有要求在测试点 1 和测试点 2 之间测试指示物，但是，如果指示物将在测试点 1 和测试点 2 之间进行测试，它可能产生一个不明确的结果（即：指示物可能达到终点或不能达到终点）。

注：参照表 7，单变量（三类）指示物测试温度的允差是－5 ℃，因此，160 ℃－5 ℃＝155 ℃，这成为测试点 2。

B.2 测试蒸汽过程多变量指示物的示例

标定值为 121 ℃、15 min 的指示物。

制造商应指明该指示物的性能是在标定值为 121 ℃、15 min 的条件下进行鉴定的（见 5.7 和 5.8）。制造商也可以给出在不同温度和时间下产品的附加标定值。当在 121 ℃、15 min（标定值，测试点 1）测试时，使用本部分规定的测试方法，指示物应达到终点。当在 119 ℃、11 min 15 s（标定值减去温度和时间公差或测试点 2）测试时，指示物不应达到终点（见注）。没有要求在测试点 1 和测试点 2 之间测试指示物，如果指示物将在测试点 1 和测试点 2 之间进行测试，它可能产生一个不明确的结果（即：指示物可达到终点或不达到终点）。

注：参照表 7，多变量（四类）指示物测试温度的允差是－2 ℃，测试时间的允差是－25%（15 min 的 25%是 3 min 45 s）。因此，121 ℃－2 ℃＝119 ℃，15 min 减去 3 min 45 s 等于 11 min 15 s，这成为测试点 2。

B.3 测试整合（五类）指示物的示例

整合指示物的测试步骤和背景参见附录 C。

B.4 测试蒸汽过程模拟（六类）指示物的示例

标定值为 134 ℃和 3.5 min 的指示物。

制造商应指明该指示物的性能在标定值为 134 ℃、3.5 min 的条件下进行鉴定的（见 5.7 和 5.8）。制造商也可以给出在不同温度和时间下产品的附加标定值。当在 134 ℃、3.5 min 测试时（标定值，测试点 1）使用本部分规定的测试方法，指示物应达到终点。当在 133 ℃、3 min 17 s（标定值减去温度和时间公差或测试点 2）测试时，指示物不应达到终点（见注）。没有要求在测试点 1 和测试点 2 之间测试指示物，如果指示物将在测试点 1 和测试点 2 之间进行测试，它可能产生一个不明确的结果（即：指示物可达到终点或不达到终点）。

注：参照表 8，模拟（六类）指示物测试温度的允差是－1 ℃，测试时间的允差是－6%[30 min 30 s 的 6%是 12.6 s（上舍入至 13 s）]，因此，134 ℃－1 ℃＝133 ℃，3 min 30 s 减去 13 s 等于 3 min 17 s，这成为测试点 2。

附 录 C
（资料性附录）
整合指示物的要求的原理及其与 ISO 11138 规定的生物指示物的要求和微生物灭活的关联性

C.1 蒸汽

C.1.1 概述

当暴露于灭菌过程的关键变量时，整合指示物是以生物指示物相似的方式进行反应。基于本部分的目的，整合指示物的性能与 ISO 11138-3 规定的湿热灭菌的生物指示物的最小要求相关联。以下提供背景信息，五类整合指示物要求的具体原理在第 11 章中规定。

C.1.2 背景信息

ISO 11138-3 规定用于湿热蒸汽灭菌过程的生物指示物应有一不小于 1.5 min 的 D_{121} 值，最小菌量为 1×10^5，以及 z 值大于 6。对于许多种类的嗜热脂肪芽胞杆菌，z 值通常更加接近 10（ISO 14161）。与湿热过程的确认相关的理论计算，例如：F_0，通常使用 z 为 10（Pflug1999[18]）。

生物指示物的性能可以通过存活杀灭窗口期（SKW）来定义，采用 121 ℃和以上规定变量的最小值，通常是：存活 4.5 min 和在 13.5 min 灭活。可通过以下公式计算出 SKW 值：

$$存活时间 = (\lg P - 2) \times D_{121}$$

$$杀灭时间 = (\lg P + 4) \times D_{121}$$

式中：

lg ——底数是 10 的对数；

P ——标称菌量；

D_{121}——在 121 ℃时的 D 值，单位为分（min）。

C.2 整合指示物标定值（SV）与生物指示物失活之间的关联

为了获得至少 1×10^{-6} 的微生物菌量灭活水平，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 ℃、16.5 min 的条件下。

因为：

$$(\lg10^5-\lg10^{-6})\times1.5=16.5\ \text{min}$$

因此对于五类整合指示物的最小标定值，即：在 121 ℃达到终点的时间，要求不小于 16.5 min。通过规定最小标定值为 16.5 min，在整合指示物终点、等效生物指示物的满意灭活水平以及与之对应的最终灭菌过程的目标之间建立了直接的关系。

在制造商规定标定值为 121 ℃、大于 16.5 min 的情况下，整合指示物达到其终点时将会获得更高的灭菌水平（因此安全系数更高）。尽管如此，当测试暴露于等同标定值时间时，整合指示物宜达到或者超过其终点。

以上描述的是整合指示物通过或者可接受条件。

考虑到失败条件，理论上，当暴露时间足够用来将菌量减少至少于一个生存有机体时，单个生物指示物将显示不增长。但是，当实际中使用多个生物指示物时，由于与生物学系统相关联的自然变化，暴

露时间将会大于以上规定的时间。通常是,如果测试 50 或更多生物指示物,那么排除任何阳性的生长所需要的时间为将菌量减少至小于 10^{-2} 理论水平所需要的时间(ISO 14161)。SKW 的确定表征了所需增加暴露时间的多少,因此($\lg P+4$)×D 的暴露时间用于定义杀灭时间。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,它可以推测一些生物指示物在 10^{-2} 暴露水平显示阳性增长,而在 10^{-4} 暴露水平不增长。

将最大菌量为 10^5 和 D=1.5 min 的生物指示物,在 121 ℃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:

$$(\lg P+2)\times D = 10.5 \text{ min}$$

因此,当暴露于 121 ℃、10.5 min 时,整合指示物不宜达到终点。然而,制造商在 121 ℃规定的标定值可能大于 16.5 min,因此,失败条件须与此值相关联且不少于 10.5 min,使用 10.5 min 作为失败的底线,16.5 min 作为通过的底线:

$$\frac{10.5}{16.5}=0.636$$

因此,对于标定值超过 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,当暴露于 121 ℃、标定值的 63.6%时,必须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 的生物指示物的 D 值与整合指示物的标定值有如下关系:

$$(\lg P+6)\times D=\text{SV}$$

$$(5+6)\times 1.5=16.5$$

即,菌量减少 11 个对数值达到 1×10^{-6} 的灭活水平。

因此:

$$D=\frac{\text{SV}}{(\lg P+6)}=\frac{\text{SV}}{11}$$

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:

$$(\lg P+2)\times D=\text{ST}$$

将 D 替换:

$$(\lg P+2)\times\frac{\text{SV}}{11}=\text{ST}$$

当前:

$$\lg P+2=7$$

因此:

$$\text{SV}\times\frac{7}{11}=\text{SV}\times 0.636=\text{ST}$$

因此,整合指示物的存活时间,即:整合指示物的失败反应,从而不能达到终点的时间,是标定值时间的 63.6%。

C.3 与 ISO 11140-1:1995(GB 18282.1—2000)中整合指示物要求的比较

ISO 11140-1:1995(GB 18282.1—2000)规定整合指示物暴露于温度标定值减 1 ℃、时间标定值减 15%的条件下应显示失败反应。如标定值为 121 ℃、16.5 min 的整合指示物,当整合指示物暴露于 120 ℃、14.025 min 时,宜观察到失败条件。与此关联的生物指示物反应,如果 D_{121} 为 1.5、z 值为 10 ℃的指示物,那么 D 在 120 ℃时是:

$$D_{120}=D_{121}\times10^{-[(T_1-T_{ref})10]}$$

式中：

D_{120}——120 ℃的 D 值；

D_{121}——121 ℃的 D 值；

T_1 ——工作温度(在此是 120 ℃)；

T_{ref} ——参考温度(在此是 121 ℃)。

$D_{120}=1.5\times10^{-[(120-121)/10]}=1.88$ 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 ℃、14.025 min，所获得的对数值减少将是：

$$\frac{14.025}{1.88}=7.427$$

即：减少 7.4 个对数值。

因此，生物指示物存活水平的对数值将是：

$$5-7.427=-2.427$$

因此，存活菌量将是：

$$1\times10^{-2.427}=3.7\times10^{-3}$$

这与本部分的要求很接近，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。

因此对于这个示例来说，本部分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 时，那么其在 120 ℃的 D 值应为：

$$D_{120}=1.5\times10^{-[(120-121)/6]}=2.2\text{ min}$$

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 ℃、14.025 min 所获得的对数值减少将是：

$$\frac{14.025}{2.2}=6.375$$

因此：生物指示物存活水平将是：

$$5-6.375=-1.375=\lg(4.6\times10^{-2})$$

考虑到 z 值为 14 的生物指示物：

$$D_{120}=1.5\times10^{-[(120-121)/14]}=1.768\,1\text{ min}$$

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 ℃、14.025 min 所获得的对数值减少将是：

$$\frac{14.025}{1.768\,1}=7.93$$

因此：生物指示物存活水平将是：

$$5-7.93=-2.9=\lg(1.25\times10^{-3})$$

对以上的总结见表 C.1。

表 C.1 生物指示物存活水平

z 值	$z=6$	$z=10$	$z=14$
生物指示物存活水平	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：

如果整合指示物标定值为 135 ℃、0.66 min，生物指示物的 D_{121} 值为 1.5、菌量为 1×10^5、z 值为

10 ℃，那么在 135 ℃下的 D 值将是：

$$D_{135}=1.5\times10^{-[(135-121)/10]}=0.06\ \text{min}$$

达到通过或可接受的灭菌条件，需要减小 11 个对数值：

$$11\times0.06\ \text{min}=0.66\ \text{min}$$

对于失败或不可接受的灭菌条件，需要减少 7 个对数值：

$$7\times0.06\ \text{min}=0.42\ \text{min}$$

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：

$$0.66\times0.636=0.42\ \text{min}$$

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：

$$D_{134}=1.5\times10^{-[(134-121)/10]}=0.075\ \text{min}$$

因此，暴露 0.56 min 减少的对数值是：

$$\frac{0.56}{0.075}=7.47$$

因此，存活水平将是：

$$5-7.47=-2.47=\lg(3.3\times10^{-3})$$

这也与以上声称失败的可接受水平接近，即：1×10^{-2}。

C.4 环氧乙烷

ISO 11138-2 规定了环氧乙烷(EO)生物指示物在 54 ℃、相对湿度 60%、600 mg/L、最大菌量为 1×10^{6} 下，D 值应不小于 2.5 min。生物指示物的性能可以通过存活杀灭窗口期(SKW)来定义，通常是：在 54 ℃，基于以上规定的最小值，存活时间至少 10 min，杀灭时间不超过 25 min。可计算出 SKW 值从：

$$\text{存活时间}=D\times(\lg P-2)$$

$$\text{杀灭时间}=D\times(\lg P+4)$$

通常是为了得到一个最终的微生物存活菌量为 1×10^{-6} 的置信度，这样产品才可以标示为无菌。

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/L 和相对湿度 60%的条件下 30 min，以获得 10^{-6} 的灭菌水平。

即：

$$(\lg10^{6}-\lg10^{-6})\times2.5=30.0\ \text{min}$$

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/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。

以上描述了通过条件，以下将描述失败条件。

理论上，当暴露时间足够用来将菌量减少至少于一个生存有机体时，单个生物指示物将显示不增长。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。通常是，如果测试 50 或更多生物指示物，那么将菌量减少至小于 10^{-2} 理论水平的暴露时间要求排除任何阳性的增长。它反映在存活/灭活特性的计算中，$(\lg P+4)\times D$ 的暴露时间用于定义杀灭时间，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，我们可以推测一些生物指示物在 10^{-2} 暴露水平显示阳性增长，而在 10^{-4} 暴露水平不增长。

当整合指示物在 54 ℃、600 mg/L、相对湿度 60%、最大菌量为 1×10^{6} 和 $D=2.5$，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：

$$(\lg P+2)\times D=20\ \text{min}$$

因此，当暴露于 54 ℃、600 mg/L 和相对湿度 60%，20 min 或更少时不宜达到终点。然而，制造商在 54 ℃规定的标定值可能大于 30 min，因此，失败条件须与此值相关联并不少于 20 min，使用 20 min 作为失败的底线，30 min 作为通过的底线：

$$\frac{20}{30}=0.667$$

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

从生物学角度看，标定值与要求获得菌量减少 12 个对数值的时间有关，整合指示物标定值的 63.6% 与要求获得菌量减少 8 个对数值的时间有关。

附 录 D
（资料性附录）
蒸汽甲醛指示物液相测试方法的原理

D.1 概述

为了在可重复方式下测试指示物，有必要使用特定的测试仪器（抗力仪）和方法。对于低温蒸汽甲醛过程来讲，在抗力仪内很难产生一个稳定的甲醛气体浓度，因为在注入容器的时候有一定量的甲醛溶于生成的冷凝水滴中，依赖于具体温度的不同，甲醛此时在水中的浓度比在气相中的浓度高 1 000 倍～10 000 倍（Gömann et al[9]）。

因此，ISO 11138-5 中使用液相测试方法，在方法中明确规定了甲醛浓度，并允许重复的条件。

D.2 低温蒸汽甲醛过程

即使在持续的蒸汽条件和稳定的甲醛气体浓度下，灭菌过程很大程度上取决于灭菌器腔体的设计以及装载物品的性质。蒸汽甲醛过程可以简单地划分为两个阶段：

a) 和蒸汽灭菌过程一样，在装载物品的表面上将迅速产生一层冷凝水；

b) 因为甲醛在气相和液相之间平衡条件下的浓度相差很大（1/1 000～1/10 000），此平衡出现所需时间相对比较长，在实际条件下，它可能需要 10 min～2 h 的时间段。

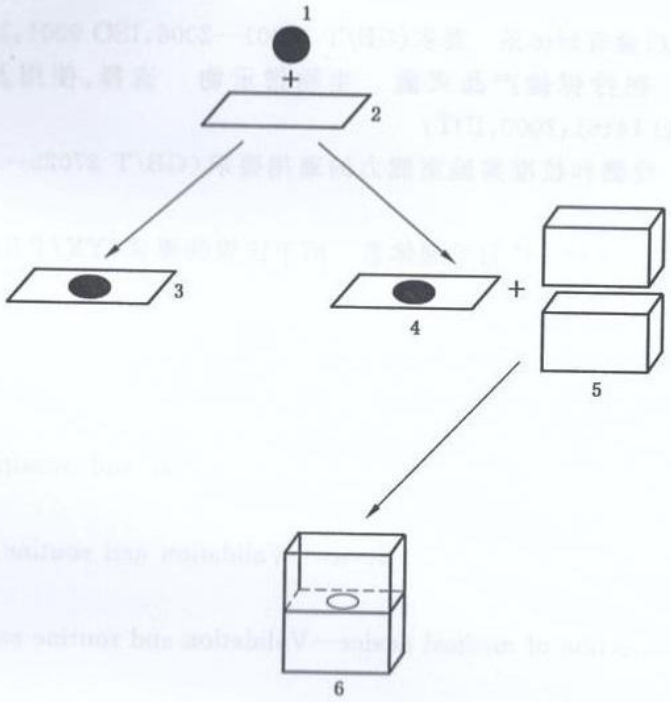
灭菌过程的杀灭效果因此很大程度上取决于液相甲醛的浓度，即：表面冷凝物。很难按绝对值确定获得这些平衡条件时所花费的时间。

D.3 化学指示物

对于无水溶性成分的化学指示物，基于以上所述的原因，建议使用类似液相的测试方法。然而，对于确实含有水溶性成分的化学指示物，指示物可能必须在气相条件下使用符合 ISO 11138-5 要求的生物指示物作为测试过程参考并且在一个蒸汽甲醛灭菌器里进行测试和校准。这种情况同样适用于除一类指示物之外的指示物。

附 录 E
（资料性附录）
指示物组成之间的关系

指示物组成之间的关系见图 E.1。



说明：

1——指示剂(试剂)；

2——衬底；

3——指示物，如一类、三类、四类、五类、六类；

4——指示物系统；

5——特定的测试装载；

6——指示物，如二类。

图 E.1 指示物组成之间的关系

参 考 文 献

[1] GB 18279 医疗器械 环氧乙烷灭菌确认和常规控制(GB 18279—2000,ISO 11135:1994,IDT)

[2] GB 18280 医疗保健产品灭菌 确认和常规控制要求 辐射灭菌(GB 18280—2000,ISO 11137:1995,IDT)

[3] GB/T 19001 质量管理体系 要求(GB/T 19001—2008,ISO 9001:2008,IDT)

[4] 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)

[5] GB/T 27025 检测和校准实验室能力的通用要求(GB/T 27025—2008,ISO/IEC 17025:2005,IDT)

[6] YY/T 0287 医疗器械 质量管理体系 用于法规的要求(YY/T 0287—2003,ISO 13485:2003,IDT)

[7] YY/T 0615.1 标示无菌医疗器械的要求 第1部分:最终灭菌医疗器械的要求(YY/T 0615.1—2007, EN 556—1:2001,IDT)

[8] EN 285 Sterilization—Steam sterilization—Large sterilizers

[9] EN 550 Sterilization of medical device—Validation and routine control of ethylene oxide sterilization

[10] EN 552 Sterilization of medical device—Validation and routine control of sterilization by irradiation

[11] EN 554 Sterilization of medical device—Validation and routine control of sterilization by moist heat

[12] EN 1422 Sterilizers of medical puiposes—Ethylene oxide sterilizers—Requirements and test method

[13] EN 14180 Sterilizers for medical purposes—Low temperature steam and formaldhyde sterilizers—Requirements and testing

[14] EN 45014 General criteria for supplier's declaration of conformity(ISO/IEC Guide 22:1996)

[15] Gömann, J., Kaiser, U. and Menzel, R., Reaction kinetics of the low-temperature-steam-formaldehyde (LTSF) sterilization process, Central Service, ZentrSteril, 8(5)2000, pp 290-296.

[16] ISO 15882 Sterilization of health care products—Chemical indicator—Guidance for the selection use and interpretation of results

[17] ISO 17665 Sterilization of health care products—Moist heat—Guidance for selection, use and interpretation of results

[18] Pflug, I. J., Microbiology and engineering of sterilization process, 10th Edition, Evironmental Sterilization Laboratary, 1920 South First Street, Minneapolis, MN55454, USA, 1999.

[19] Russell, A.D., The destruction of bacterial spore, Academic Press, London, 1982.

GB 18282.1—2015/ISO 11140-1:2005

中华人民共和国
国家标准
医疗保健产品灭菌 化学指示物
第1部分:通则
GB 18282.1—2015/ISO 11140-1:2005
*
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 1.75 字数 47 千字
2016年1月第一版 2016年1月第一次印刷
*
书号:155066·1-51331 定价 27.00 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 18282.1-2015

打印日期:2016年2月19日 F053