



中华人民共和国医药行业标准

YY/T 1463—2016

医疗器械灭菌确认 选择微生物挑战和染菌部位的指南

**Sterilization validation of medical device—Guidance on selecting a
microbial challenge and inoculation sites**

2016-01-26 发布

2017-01-01 实施

国家食品药品监督管理总局 发布

前 言

本标准按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

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：广州阳普医疗科技股份有限公司、泰尔茂医疗产品(杭州)有限公司、施洁医疗技术(上海)有限公司、南京微创医学科技有限公司、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。

本标准主要起草人：徐红蕾、翁辉、徐星岗、徐海英、苗晓琳、周志龙。

医疗器械灭菌确认

选择微生物挑战和染菌部位的指南

1 范围

本标准 of 灭菌确认过程中选择合适的微生物挑战、合适的染菌部位、染菌方法以及复苏染菌微生物的技术提供相应的指南。

本标准适用于医疗器械制造商进行灭菌确认试验,而不适用于常规的灭菌试验。

本标准不适用于医疗器械清洁效果确认或消毒确认中的微生物挑战或染菌过程。

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。

GB 18279.1—2015 医疗保健产品灭菌 环氧乙烷 第1部分:医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制的要求

GB 18281.1—2015 医疗保健产品灭菌 生物指示物 第1部分:通则

3 术语和定义

GB 18279.1 和 GB 18281.1 界定的以及下列术语和定义适用于本文件。

3.1

生物指示物 biological indicator

对特定灭菌过程有确定抗力的活菌测试系统。

3.2

染菌载体 inoculated carrier

在特定材料上或者内部含有特定数量的可存活的测试微生物。

3.3

染菌液 liquid inoculum

菌悬液 suspension

包含着存活的试验微生物的液体。

注:通常情况下,菌悬液和染菌液这两个词可以通用。

3.4

基质 substrate

微生物挑战过程中,产品或载体与菌悬液的接触部位。

4 微生物挑战类型和选择准则

4.1 选择特定微生物和含菌量用于微生物挑战时,考虑以下原则:

- a) 灭菌过程的抗力；
- b) 预期无菌保证水平(SAL)相适应的含菌量；
- c) 产品自身生物负载的抗力；
- d) 基质(如染菌接触的表面材料)的物理和/或化学特性对抗力、存活能力、含菌量的影响。

注 1: 通常情况下,在选择用于挑战的微生物时,可采用一种对灭菌方法具有较高抗力的微生物;也可参考有关标准推荐的微生物类型(如 GB 18281)。

注 2: 选择微生物挑战的含菌量时,应考虑灭菌的确认方法。如对无菌保证水平(SAL)为 10^{-6} ,采用过度灭杀法时,通常选择初始芽孢数至少为 1×10^6 的含菌量。

4.2 可供选择的微生物挑战类型,包括但不限于下列:

- a) 单独包装的染菌载体(如纸或不锈钢);
- b) 不含包装的染菌载体(如小长条、小圆片、丝或线等);
- c) 自含式生物指示物(SCBI);
- d) 菌悬液(见第 7 章)。

4.3 微生物挑战类型的选择原则,应基于下列因素:

- a) 放置的位置(挑战类型的大小与染菌部位的大小);
- b) 性能一致性,如较低的变化率(如选择采购或自制的生物指示物);
- c) 易于使用(如选择染菌载体或菌悬液)。

4.4 当用染菌液对产品进行染菌时,鉴定产品的抗力应考虑产品的预期用途(见第 7 章)。

5 产品、染菌部位和染菌过程的选择

5.1 染菌产品的选择

5.1.1 用于染菌的产品应是常规生产和灭菌的产品。

5.1.2 在对多种产品进行灭菌的情形下,应对这些产品进行评估,并选择一种最难灭菌的产品。

5.1.3 对多个部件组合的产品应进行评估,选择其中最难灭菌的部件。如所有部件被认为具有等同的抗力,可选择任一部件。

注:在选择染菌产品时,与血液、脑脊液或其他身体中通常无菌部位接触的产品比与未损伤的皮肤或黏膜接触的产品更为关键。

5.1.4 根据选择的灭菌方法(环氧乙烷灭菌、热灭菌或化学灭菌)来评价产品的物理特性和结构,有助于确定最难灭菌的产品。考虑以下情形,但不限于:

- a) 含有细长导管的器械:非常细的导管直径和/或较长的导管长度,会对灭菌方法造成挑战;
- b) 含有耦合或螺纹结构的器械:耦合或螺纹结构可导致密封和/或堵塞,会对灭菌方法造成挑战;
- c) 高密度和多孔的器械(如纺织品、橡胶、海绵和陶瓷):密度和/或多孔性会影响热量、湿气或者灭菌剂的渗透,会对灭菌方法造成挑战;
- d) 含粗糙表面的器械:不规则的表面会生成微生物的保护区域,灭菌因子到达这些区域更加困难,会对灭菌方法造成挑战;
- e) 含有屏蔽结构的器械:屏蔽结构或/和特殊的包装要求会影响热量、湿气、灭菌剂的渗透,会对灭菌方法造成挑战;
- f) 复杂器械:含有多种零件或包含 a)~e) 描述的一个或多个特性的复杂产品,理论上是由于染菌的合适选择。

5.1.5 确定用于染菌产品的基本原理,并应形成文件。

5.2 选择产品染菌部位

5.2.1 产品上染菌部位选择原则和选择最难灭菌的产品的原则一样[见 5.1.4 a)~e)]。例如,若选择了一个含有细长导管的产品,则染菌部位是开放式细长导管的中间部位或者一端封闭式导管的末端。

5.2.2 选择染菌的产品部位应是对灭菌过程的挑战部位,同时易于测试,见 7.1 h)。

5.2.3 如若干部位表现为等同的挑战,可选择任意部位进行染菌。如染菌部位不易进行测试,那么选择染菌部位时应考虑产品的生物负载或产品与患者接触部分。为找到更合适的部位,可不选择较低生物负载或较少患者接触的区域。也可考虑使用含有等同挑战抗性的易于染菌的替代产品。

5.2.4 确定产品染菌部位的基本原理应形成文件。

5.3 染菌过程

5.3.1 概述

5.3.1.1 对产品进行染菌时,应使用无菌技术。在一个洁净区域进行染菌,操作染菌载体时使用手套或其他器具。在使用染菌悬液过程中,应遵循其他的实验室无菌技术。

5.3.1.2 在受控的环境下存储已染菌的产品。实施染菌过程的环境条件应是专用的。

5.3.2 使用染菌载体的注意事项

5.3.2.1 尽可能使用标准的染菌载体(生物指示物)用于产品的染菌。若干配置可供使用(见第 4 章)。

5.3.2.2 暴露于温度和湿度的极限条件下会引起染菌产品上微生物的抗性变化。对染菌产品有潜在环境影响的运输条件应进行评估;从产品染菌完成到使用前的存储时间也应确定。

5.3.2.3 放置染菌载体进入产品,不能阻挡或阻塞任何区域和妨碍与灭菌剂的接触。尽可能保持染菌载体(生物指示物)的外部包装(如玻璃纸),以保护芽孢免受实验室和环境变化的影响。

5.3.2.4 当放置无包装的染菌载体时,应小心操作。不得使用裸手,使用镊子或其他器具来放置。非必要的操作会引起染菌载体上微生物的失活、损坏染菌载体或改变染菌载体上的含菌量。

5.3.2.5 为便于将染菌载体放置产品内、而对载体进行人为的切割、折叠或卷曲等物理改变时,应考虑这些操作对染菌载体上含菌量的影响,且尽可能减小其操作程度。

6 染菌产品的测试和评估

6.1 染菌产品的测试

6.1.1 对于用染菌载体进行挑战的产品,应能从产品中回收染菌载体,且能浸入培养基中用适当的复苏技术和条件进行培养或计数。

6.1.2 如在移取染菌载体过程中出现撕裂或损坏造成载体无法整体回收,则应在无菌条件下回收各部分一起培养。如果载体无法完全回收,则将含有载体的产品进行培养和检验。

6.1.3 对于用菌悬液进行挑战的产品,染菌的产品或产品部位须浸入适当的培养基中进行培养(见第 7 章中其他关于染菌悬液的信息)。对直接染菌的产品,可采用其他的检验方法,如薄膜过滤法。

6.1.4 如有需要,应采用生物指示物制造商提供的说明书选择培养基和培养条件(如温度和时间)。

6.1.5 对将浸入培养基进行培养的染菌产品,应考虑产品是否存在有抑菌作用的物理和化学因素。当

存在抑制指示物细菌的因素时,为确保检验结果准确,应采用中和或者去除抑菌成分方法。这种方法的有效性可以通过进行抑菌试验证实。

注:参考 GB/T 19973.2 关于产品测试确认的指南。

6.2 染菌产品测试结果的评估

6.2.1 培养结束后,可采用低倍显微镜检查培养基中是否有细菌生长。有菌生长的结果包括浑浊、臭味、变色、形成菌膜、沉淀和絮状物。可在背光条件下用肉眼检测培养基浑浊度。

6.2.2 在 6.2.1 中描述的情况可能不一直都是微生物生长的结果,可进一步进行培养或显微鉴定,以确定是否有微生物生长。

注:参考 GB/T 19973.2 关于无菌试验的传代培养。

6.2.3 应通过生物化学、形态学或者其他适当的鉴定方法确定试验容器中生长的微生物与所用生物指示物是否一致。

6.2.4 如果试验容器中存在非指示物所含的微生物,则应对其进行鉴定。

7 菌悬液使用规则

7.1 菌悬液的使用

用菌悬液对产品进行染菌时,需具备专业知识和经验以避免出现测试结果不准确。为确保测试结果准确,应由接受过菌悬液使用培训的检验人员进行操作。影响结果准确性的因素包括(但不限于):

- a) 未遵守无菌操作规程造成培养物污染。
- b) 在菌悬液中的细胞碎片和溶质(如盐和蛋白质)会造成微生物(芽孢)成团或聚集。
- c) 调节悬液中微生物的体积浓度的比例可有效减少非吸收性表面微生物的成团。
- d) 菌悬液有不同类型(如水或者水-乙醇混合物)。水-乙醇混合物可降低悬液的表面张力并增加悬液延展性,且比水更易蒸发。但是与纯水相比,水-乙醇混合物与基质进行相互作用的可能性增加,会提高微生物成团或聚集可能性。
- e) 可采取方法确保染菌部位的表面具有足够的表面张力来使菌悬液呈液滴状,如增加染菌部位的表面积、降低染菌部位的弧度或者减少菌悬液的体积。
- f) 滴加菌悬液的某些表面或基质可能会影响悬液中的微生物(芽孢)的抗力。有凹痕或不平的表面可能会留存芽孢,因此增加其对灭菌剂的抗力。有些产品可能含有表面污染物,例如霉菌,它们会影响菌悬液的抗力以及测试结果。
- g) 对于气体灭菌或消毒过程,直接将菌悬液滴加在非吸水材料表面会造成问题。当直接滴加在非吸水性或者疏水性表面时,菌悬液的液滴将保持液滴状态,液滴的干燥会造成芽孢在其内部成团,因而阻碍灭菌剂与芽孢相互作用,影响灭菌剂的作用。
- h) 对狭窄的表面进行染菌(如狭窄的细长管道)可能会对染菌区域形成阻碍。必须小心操作以避免引起染菌区域的阻塞。
- i) 染菌产品样品应在使用和/或运输使用前应完全干燥。干燥的时间和方式可能会造成微生物(芽孢)的成团或者聚集。

7.2 染菌产品的测试

在测试染菌产品时,可将含菌悬液的产品部位浸入合适的生长培养基中并进行培养。也可以将产

品上的微生物转移到培养基中并进行培养。参考 GB/T 19773.2 的方法指南。

7.3 测试要求

为证实染菌和用于染菌液的复苏技术的可重复性和一致性,应确保有足够数量的样品数量来评价菌悬液的适用性。根据预期用途确定可接受的变化率。如,若评价数个样品的结果出现大于 1 个对数值以上的偏差,则应对检验技术的有效性进行更进一步的确认。
