



# 无菌医疗器械的包装检测和验证 (FDA、TUV文件编写指南)



# 讲师介绍

闫宁 毕业于天津南开大学化学系有机化学专业

曾任 核工业部理化工程研究院研究员

现任：中外合资天津康德莱医疗产品有限公司法人、总经理

2001年开始从事灭菌化学检测研究

2008年参与待灭菌医疗器械包装材料付系标准起草工作

2009年卫生部六项标准中有关包装课程的编写及讲座

目前参与商务部出口一次性注射器指南中有关包装部分的编写

联系电话：13702003681

邮 箱：kdlyanning@126.com

---



# 课程内容

- 一、包装的分类方法
  - 二、包装的验证报告和检测报告、认证和生产企业的质量体系认证
  - 三、医疗器械灭菌包装验证
  - 四、包装密封和成型过程的确认
  - 五、无菌医疗器械包装的检测
-



# 包装的分类方法

- (1) 无菌医疗器械包装应解释为：“待灭菌的医疗器械的包装材料和包装物”。包装物包括预成型无菌屏障系统和无菌屏障系统。
- (2) 工厂用包装材料：平纸，涂布纸，皱纹纸，各种薄膜，无纺布和一些专有产品。
- (3) 预成型无菌屏障系统：纸塑袋、纸袋等各种袋子和硬质器械盒等。
- (4) 无菌屏障系统：工厂用包装材料通过在线包装方式形成的最终包装或用预成型无菌屏障系统通过密封形成的袋子。



# 包装的分类方法

通过以上的产品分类我们可以非常清楚的认识到了什么是包装材料，什么是预成型包装物，什么是无菌屏障系统，同时也可以非常清楚的把责任界定清楚：材料生产厂必须对材料的性能负责，制袋厂必须对预测型无菌屏障系统的性能负责，器械必须对无菌屏障系统的性能负责。

包装材料 → → → 预成型无菌屏障系统 → → → 无菌屏障系统  
(纸、涂布纸、膜、无纺布等工厂)      (制袋工厂)                      (一次性器械工厂)



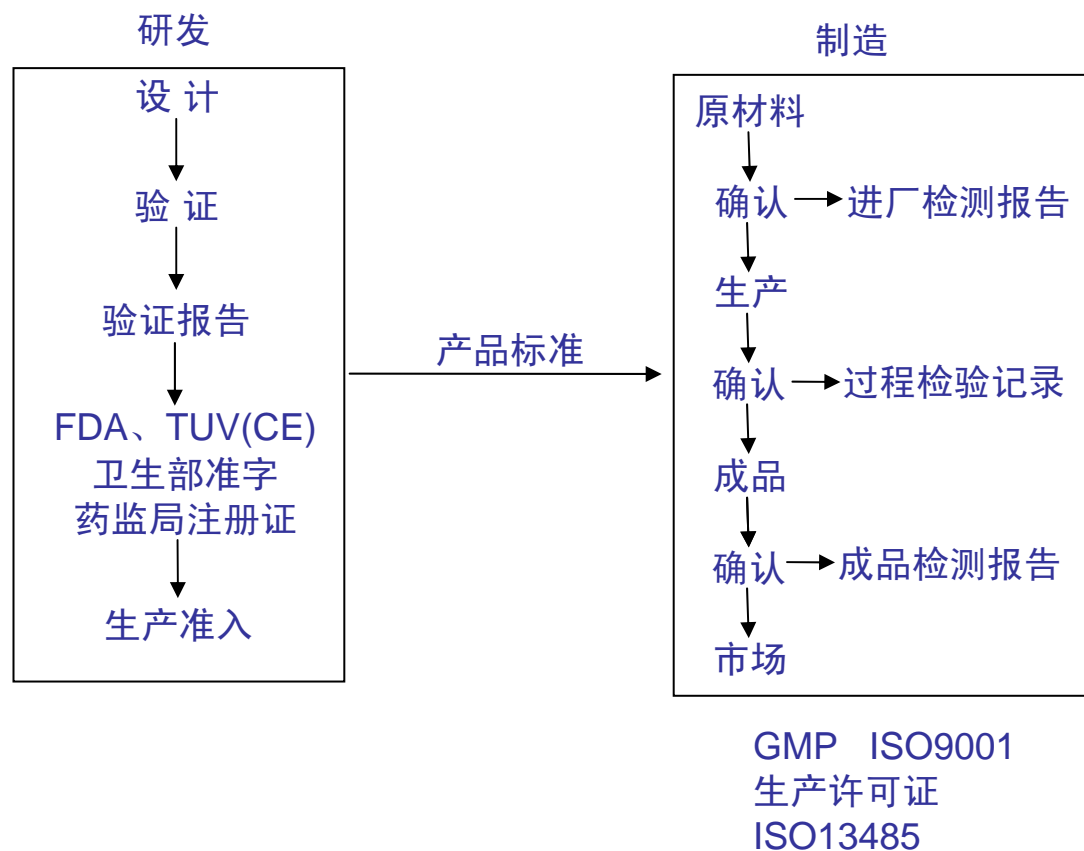
# 包装的分类方法

需要指出的是，包装的成型是一个生产过程，包装是我们的产品的一个组件，其中的器械本身的质量是由器械工厂保证的。而包装方面，包装材料是我们采购的，预成型包装物也是我们采购的，最终的无菌屏障系统是通过我们操作实现的。所以，我们的责任，就是正确的选择包装材料和预成型包装物，并且正确的操作形成无菌屏障系统。



# 包装的验证报告和检测报告、认证和生产企业的质量体系认证

任何一家企业在把自己的产品卖给客户前都要有两条主线：





# 包装的验证报告和检测报告、认证和生产企业的质量体系认证

产品的验证和认证:

验证报告是研发过程中解决会做的问题时做的报告，验证报告多为第三方的报告，只有验证好的产品才可以投入生产。产品的认证（例如：注册证）是行政许可受理产品的市场准入文件，行政许可受理产品是要做强制性验证的，做验证的机构必须是药监局认证过的，验证报告是批准文件的一个组成部分，不在行政管理范围内的产品没有市场准入的限制，，验证机构是企业自己选的，在国外鼓励企业自己完善验证的方法和设备并有企业自己验证，不强制第三方验证。





# 包装的验证报告和检测报告、认证 和生产企业的质量体系认证

产品的确认和检测：确认是产品制造过程中每一步和标准比对的过程，形成的检测报告必须由企业自己完成，从而保证该批次产品的合格。只有对原料，生产过程，产成品进行逐级确认，才能确保市场上的产品是合格的。

企业的质量体系认证报告是证实该企业生产过程是在受控条件下完成的，ISO11607中指出，不强制要企业做质量体系认证，但要求企业必须有完善的质量管理体系。



# 医疗器械灭菌包装验证

## 1. 包装验证的文件

包装验证的文件包括：

- a) 无菌屏障材料符合GB/T19633或ISO11607:2006要求的《无菌屏障材料验证报告》；
- b) 预成形无菌屏障系统符合GB/T19633或ISO11607:2006要求的《预成形无菌屏障系统验证报告》；
- c) 装入器械后无菌屏障系统满足GB/T19633或ISO11607:2006要求《无菌医疗器械及包装整体验证报告》。



# 医疗器械灭菌包装验证

2. 《无菌屏障材料验证报告》和《预成型无菌屏障系统验证报告》的出具

2.1 《无菌屏障材料试验报告》和《预成型无菌屏障系统验证报告》可由包装材料制造商或预成型无菌屏障系统的制造商或第三方检验机构或医疗器械制造商提供的符合（GB/T19633或ISO11607:2006）的验证报告。公开发布的符合GB/T19633或ISO11607:2006标准的产品资料值得推荐.

2.2 按GB/T19633或ISO11607-2006标准提供验证报告应包括以下内容

- 1) 微生物屏障:的验证
- 2) 生物相容性和毒理学特性
- 3) 物理和化学特性的验证和确认
- 4) 与成型和密封过程的适应性
- 5) 与预期灭菌过程的适应性
- 6) 灭菌前和灭菌后的贮存寿命
- 7) 与标签系统的适应性



# 医疗器械灭菌包装验证

## 2.2.1 微生物屏障:

在建立无菌屏障系统中，所用材料的微生物屏障特性对保障包装完好性和产品的安全十分重要。评价微生物屏障特性的方法分两类：适用于不透性材料的方法和适用于多孔材料的方法。

只要证实材料是不透性材料，该材料就满足微生物屏障要求。

多孔材料应能提供适宜的微生物屏障，以提供无菌包装的完好性和产品的安全性。

注：多孔材料的微生物屏障特性评价，通常是在规定的试验条件下（通过材料的流速）使携有细菌芽胞的气溶胶或微粒流经样品材料，从而对样品进行挑战试验。在此规定的试验条件下，用通过材料后的细菌或微粒的数量与其初始数量进行比较，来确定该材料的微生物屏障特性。经确认的物理试验方法，只要与经确认过的微生物挑战法进行过比对，其所得的数据也可用于确定微生物屏障特性，如新发布的ASTM F2638采用气溶胶替代测量多孔性材料微生物阻隔性能的方法,该方法可快速便捷地测试多孔材料的微生物屏障特性。

**包装材料不透气性试验：** 目的要确认材料是否属于不渗透材料（或称为不透气材料）。无菌屏障系统的不透气材料应按GB/T19633标准中的规范性附录《不渗透材料透气性试验方法》进行透气性试验来确认。

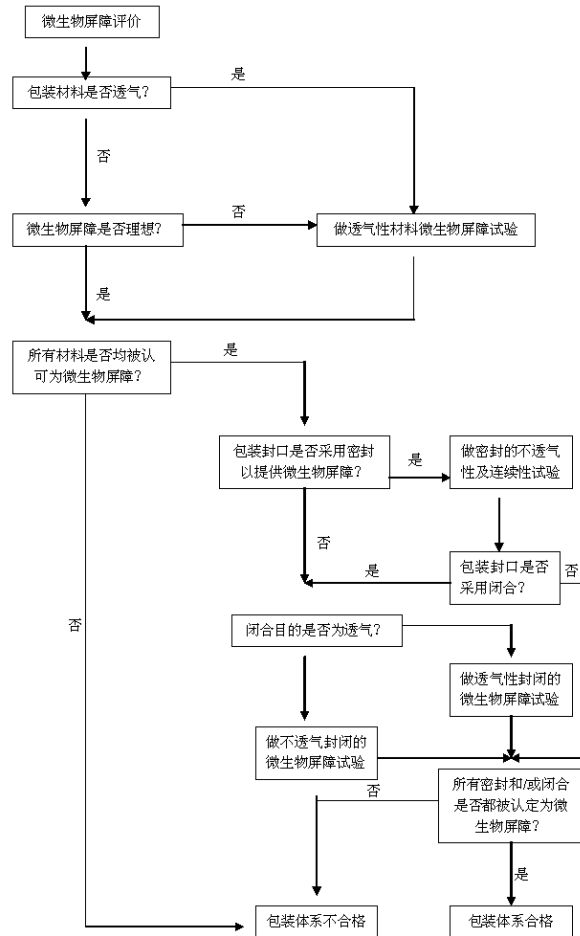


图 2-4 微生物屏障鉴定程序



# 医疗器械灭菌包装验证

## 2.2.2生物相容性和毒理学特性；

注：这通常用来限定材料与器械的接触。ISO 10993-1给出了生物学相容性指南。

宜评价灭菌对生物相容性的影响。

2.2.2.1生物相容性和毒理学性能应按照ISO10993进行验证，ISO10993有16个标准，内容非常多，其中ISO 10993-7 医疗器械的生物学评价 第7部分 环氧乙烷灭菌残留量;和ISO10993-10医疗器械的生物评定.第10部分 刺激与持续型过敏症试验，以上两项是FDA关于这类产品的要求；



# 医疗器械灭菌包装验证

2.2.2.2在欧洲根据纸张的特性一般规定了几项化学检测，（例如：甲醛，多氯联苯，五氯苯酚，纸张杀菌剂的迁移等），可以使问题更加简化，操作性更强，由于医院包装材料是不直接接触人体的，笔者认为能符合直接接触性食品包装材料的要求就可以了，除非有特殊用途的地方。从国外厂家给出的报告看，其要求并不高于我国食品包装纸GB1014-1991的要求，只是更加专业一些而已，可以向厂家索取有关其产品部分符合GB1014-1991的要求的报告（例如：重金属铅和砷，大肠杆菌，致病菌等,其中荧光白度的要求欧洲是高于我们的，可按EN868-2,3,6,7的相关要求索取报告）。

2.2.2.3 可以通过标准提供的方法进行检测以及从包装供应方处获得的证书，对包装材料的大多数方面进行系统的考虑。例外的情况是如果无菌屏障系统材料和医疗器械之间有任何相互影响，最好由医疗器械的生产厂家予以验证。



# 医疗器械灭菌包装验证

2.2.2.4 一般由医疗包装的生产厂家维持包装系统及其部件的完全可追溯性，主要用于帮助确定任何不符合项的根本原因。对于材料的社会关注也始终在增加。天然的橡胶乳液、动物来源的材料（例如以牛为来源），增塑剂、加利福尼亚65号议案的致癌物（California Proposition 65 carcinogens）以及重金属等，都是实例。ASTM D3335，采用原子吸收光谱检测涂料中低浓度铅、镉和钴的标准试验方法或ASTM D3718采用原子吸收光谱检测涂料中低浓度铬的标准试验方法，可以提供有关重金属的更多信息，通常的要求即美国东北州长联盟（CONEG）的要求，规定铅、镉、汞和六价铬的总量不得超过百万分之一百。

2.2.2.5 还有一项可能相关的安全考虑事项，即随着时间，可从包装材料中溶解带出的可萃出物，具有污染医疗器械或环境的潜在可能性。ASTM D4754，采用FDA迁移测试槽对塑料材料进行双侧液体萃取的标准试验方法用于可萃出物的测试。





# 医疗器械灭菌包装验证

## 2.2.2.6 最终包装材料应该无毒。

毒性评估的指导说明可从ASTM F2475，医疗器件包装材料的生物相容性评价的标准指南以及ANSI/AAMI/ISO 10993-1:2003，医疗器材的生物学评估，第1部分：评估和检测中获取。ASTM F2475 也可以为相关的无菌屏障系统和器械提供生物相容性测试的指导说明。

2.2.2.7 医疗器件包装材料的生物相容性评价的标准指南以及ANSI/AAMI/ISO 10993-1:2003，医疗器材的生物学评估，第1部分：评估和检测中获取。

2.2.2.8 ASTM F2475 也可以为相关的无菌屏障系统和器械提供生物相容性测试的指导说明。



# 医疗器械灭菌包装验证

## 2.2.3 物理和化学特性；

物理化学性能在YY/T0698中有详细的指标和方法，这些指标和方法是器械工厂进货确认，过程确认，成品确认的推荐性要求，是确认性的要求，是过程控制的手段，是每批次原材料和产品的必须的检测项目，是工厂的日常工作的内容，是要列入GMP审核的内容；不是验证性的要求，不是新产品市场准入的要求。

如工厂不愿意采取行业推荐性的确认要求，可以按GB/T19633或ISO11607-2006标准之规定，即本文中2.2.1；2.2.2；2.2.4；2.2.5；2.2.6；2.2.7所述的验证内容进行验证，验证后要建立生产过程中的需确认的项目，指标和方法，并对确认的项目与验证的内容的关联性作出说明，并建立企业标准。因此，企业标准可不同于行业的推荐性标准，但企业标准必须是建立在充分验证的基础上的。



# 医疗器械灭菌包装验证

如工厂采用行业推荐性标准或高于行业推荐性标准，只需按GB/T 19633或ISO11607-2006标准之规定，即本文中2.2.1； 2.2.2； 2.2.4； 2.2.5； 2.2.6； 2.2.7所述的验证内容进行验证，验证后只提供等同于行业标准或高于行业标准的企业标准及一个批次的原材料，过程和成品的自检报告即可。不需要再自己确定过程的确认性项目，指标和方法，也没有必要研究验证项目和确认项目的关联性。

工厂部分采用行业标准，必须对未采用的部分或低于行业标准的部分可以按GB/T19633或ISO11607-2006标准之规定，即本文中2.2.1； 2.2.2； 2.2.4； 2.2.5； 2.2.6； 2.2.7所述的验证内容进行验证，验证后要建立生产过程中的需确认的项目，指标和方法，并对确认的项目与验证的内容的关联性作出说明，并建立企业标准。



# 医疗器械灭菌包装验证

## 2.2.4与成型和密封过程的适应性

包装材料必须具备可加工性，如创建密封强度曲线，该曲线必须满足加工时所必须的温度，压力范围，具体要求是ISO11607-2的内容，由于现在没有国家标准，行业标准规范，没有管理的依据，这个要求只能工厂按自己的方法验证，暂不作要求为好。包装材料加工性能的优劣决定了密封的结果和我们的预期值的偏离度（ $\sigma$ ）的水平，当我们包装成型的管理水平达到 $4\sigma$ 时，我们的产品密封不良率将达到万分之六十三，因此作为无菌医疗器械的包装，密封是产品无菌的保障，至少应达到 $5\sigma$ （不良率百万分之五十七）水平。这部分内容很复杂，待新国标实施后企业应进行专门的培训为好。



# 医疗器械灭菌包装验证

## 2.2.5与预期灭菌过程的适应性

2.2.5.1应证实材料和预成形无菌屏障系统适合于其预期使用的灭菌过程和循环参数：卫生部《消毒技术规范》2002中给出了材料和预成形无菌屏障系统灭菌因子穿透试验的方法和要求，可按此方法出具验证报告。

2.2.5.2灭菌适应性的确定应使用按有关国际标准或欧洲标准设计、生产和运行的灭菌器。

注：例如，见ISO 17665-1、ISO 11135、ISO 11137（所有部分）、ISO 14937、EN 285、EN 550、EN 552、EN 554。



# 医疗器械灭菌包装验证

2.2.5.3应评价材料的性能，以确保在经受规定的灭菌过程后材料的性能在规定的限度范围之内：

材料和预成形无菌屏障系统除本条外的其他所有验证和确认项目应做灭菌前后的比对，需确认的物理化学性能灭菌前后应都满足具体指标的要求；需验证的内容灭菌前后差值应控制在一定范围之内（参考了国外大公司的验证报告，经常采用15%）

2.2.5.4规定的灭菌过程可包括多次经受同一灭菌过程或不同的灭菌过程

2.2.5.5对预期用途的适应性的确定应考虑材料在常规供应中将会发生的变化：即对材料的老化必须要做灭菌前的老化。

2.2.5.6当产品用多个包裹或多层包装时，可以对内外层材料的性能设定不同的限量

2.2.5.7适应性的确定可与所要采用的灭菌过程的确认同步进行



# 医疗器械灭菌包装验证

## 2.2.6 灭菌前和灭菌后的贮存寿命

包装材料或预成型无菌屏障系统的生产厂家应提供其产品的有效期，及确定有效期时加速老化试验的验证报告，根据ISO11607-1的要求实际时间老化试验和加速老化试验宜同时开始，因此当器械工厂本次采购时间减去初次采购时间大于产品标注的有效期时，可向产家索取实际时间老化试验。产品有效期的验证过程是产品的诸多性能在加速老化试验和实际时间老化试验前后的对比，比对的性能应包括除本条外的所有需验证和确认的项目，需确认的物理化学性能老化前后应都满足具体指标的要求；需验证的内容老化前后差值应控制在一定范围之内（参考了国外大公司的验证报告，经常采用15%）。加速老化验证可使厂家的产品快速上市，但厂家必须同时作实际时间老化试验，待自然放置的样品达到规定的有效期时，在进行各种性能的比对，从而最终确定产品的有效期。



# 医疗器械灭菌包装验证

产品有效期是指该产品在有效期内是可以使用的，与无菌保持期是两个概念。产品有效期是包装材料或预成型无菌屏障系统厂家提供的，不需器械工厂再验证的，是供应商付全责的。灭菌后的无菌保持期除和材料的自身性能有关外，还与器械工厂的封口，打包方式，产品大小，搬运，存储密切相关，特别是存储环境的重要性甚至大于材料本身性能。因此，对于灭菌后的无菌保持期器械可在厂家提供的报告的基础上进行验证，不在本条款范围内。

老化试验按YY/T 0681.1-2009《无菌医疗器械包装试验方法 第1部分：加速老化试验指南》进行加速老化试验。

2.2.7预成形无菌屏障系统和带印刷的材料应对标签系统进行验证，验证方法见，《无菌医疗器械及包装整体验证报告》的相关内容





# 医疗器械灭菌包装验证

## 3 《无菌医疗器械及包装整体验证报告》的出具

注：首次注册时，要求提交《加速老化试验报告》，不要求提交《实际时间老化试验报告》；重新注册时，如开工时间大于实际老化时间，则要求提交《实际时间老化试验报告》，无需提交《加速老化试验报告》。

### 3.1 应验证的项目：

- 1) 最终灭菌包装无菌有效期的验证；
- 2) 最终灭菌包装完整性的验证；
- 3) 最终灭菌包装与器械的相适应；
- 4) 最终灭菌包装和保护性包装及运输、贮存相适应；
- 5) 最终灭菌包装与标签系统的相适应。



# 医疗器械灭菌包装验证

## 3.2最终灭菌包装无菌有效期的验证

3.2.1实际时间的无菌有效期的验证：最终灭菌包装无菌有效期的生物学验证在GB/T19633；ISO11607:2006；YY/T 0698并未给出明确的或推荐的方法，在ISO11607-2006中指出无菌屏障的完整性的保持性用来证实无菌水平的保持性。注：见ANSI/AAMI ST 65：2000和Hansen et al.。无菌水平的降低与事件相关，而不与时间相关。因此，没有提出生物学验证方法。但在《中国药典》2005中的无菌检测法可用于最终灭菌包装无菌有效期的验证，这个方法不能用加速老化的方法进行加速试验，只能用实际老化时间进行老化试验。对于长期生产同一产品，并建立了完备的留样保存体系的工厂，这个方法是适应的，且是很方便的，也是很安全的。



# 医疗器械灭菌包装验证

## 3.2.2加速老化的无菌有效期的验证:

最好是采用标准化的评价无菌屏障系统完整性的试验方法。但在没有适用的评价无菌屏障系统完整性试验方法时，可通过材料的微生物屏障特性和密封和闭合的完整性来确定最终灭菌包装系统的微生物屏障特性。即无菌保持期是材料微生物屏障性能的老化和密封完整性的老化，两个老化时间验证值的最小者可作为加速老化的无菌有效期的验证（密封完整性见3.3）。

## 3.2.3 3.2.2中的方法也可用于实际时间的无菌有效期的验证。



# 医疗器械灭菌包装验证

3.3最终灭菌包装完整性的验证:

3.3.1 YY/T 0681.4-XXXX (报批中) 无菌医疗器械包装试验方法 第4部分: 染色液穿透法测定透气包装的密封泄漏

3.3.2 ASTM F 1886: 1998 测定医用包装完整性试验方法 目力检验法

3.3.3 YY/T 0681.2-XXXX (报批中) 无菌医疗器械包装试验方法 第2部分: 软性屏障材料的密封强度

3.3.4 对于预期使用环氧乙烷灭菌的器械应按YY/T 0681.3-XXXX (报批中) 无菌医疗器械包装试验方法 第3部分: 《无约束包装抗内压破坏》做抗涨破试验。

3.3.5 对于含薄膜的包装应按YY/T 0681.5-XXXX (报批中) 无菌医疗器械包装试验方法 第5部分: <内压法检测粗大泄漏气泡法>做完整性验证。

3.3.6 以上验证均需要按YY/T 0681.1-2009《无菌医疗器械包装试验方法 第1部分: 加速老化试验指南》进行加速老化试验。



# 医疗器械灭菌包装验证

3.4 最终灭菌包装与器械的相适应：应至少考虑以下因素：

- a) 顾客要求；
- b) 产品的质量（mass）和结构；
- c) 锐边和凸出物的存在；
- d) 物理和其他保护的需要；
- e) 产品对特定风险的敏感性，如辐射、湿度、机构振动、静电等；
- f) 每包装系统中产品的数量；
- g) 包装标签要求；
- h) 环境限制；应由器械工厂根据产品的特性条件验证，无特殊要求的器械可不作本条验证。



# 医疗器械灭菌包装验证

3.5最终灭菌包装和保护性包装及运输、贮存相适应：  
推荐采用ISTA标准丛书或ASTM D4169的方法来验证。

灭菌包装的运输试验对无菌产品的安全性能非常重要。为方便企业开展运输试验，特例举ASTM D4169中DC1、3供参考。

3.5.1 ASTM D 4169-08船运集装箱和系统性能试验中DC1、3给出了包装试验的进程。

ASTM D 4169中规定的“DC1、3”，是无菌医疗器械城市间空运和车运（当地）重量在45.4kg(100磅)以下的单一包装型式。



# 医疗器械灭菌包装验证

DC1、3包括以下六个试验进程：

- 第1步：进程A：搬运；
- 第2步：进程C：车辆堆放；
- 第3步：进程F：散装振动；
- 第4步：进程I：低气压；
- 第5步：进程E：车辆振动；
- 第6步：进程A：搬运

这六个进程分别详见ASTM D 4169中第10、11、13、16、12、10章。



# 医疗器械灭菌包装验证

## 3.5.2如何确定运输试验方案

对一个已包装的商品进行试验，货运价值和体积应能代表该运输线上其他产品。试验结束后无损坏且包装完好是可以接受的条件。

### 步骤1 定义运输单元

供试运输单元为典型的托盘装载。

### 步骤2 确定保证水平

根据装货价值和装货体积，确定为保证级别II。

### 步骤3 确定可接受准则

级别 II

准则1-产品无破坏

准则2-所有包装处在可销售状态

### 步骤4 选择试验方案

统一按DC-1、3进行。





# 医疗器械灭菌包装验证

步骤5 编写试验方案，举例如下：

如测试封装商用产品。在托运人的路线中，首先考虑货物的适当价值和数量。测试不能损害产品，并且软件包必须处于良好状态。存储和装运时，纤维板包装的产品重160lb(73kg),48in;长1.2m,20in;宽0.5m,24in;高0.6m, 堆叠2高托盘。客户商店托盘在地板上负荷为2。该产品不支持任何负载。试验方案如下：

序列	试验方案	试验方法	分级
1	A 装卸机械	D6055 方法 A D880 程序 B D6179 方法 C	拿起，围绕测试的运输，卸载，5个周期 横向影响四面，4.0 ft/s (1.22 m/s) 旋转下降，一个影响两种截然相反的基地 边缘6英寸(0.152m)
2	D 层叠式振动	D4728	“卡车”私营部门的个人资料，0.52g rms, 持续180分，负载堆叠top. A
3	A 装卸机械	D6055 方法 A D880 程序B D6179 方法 C	拿起，围绕测试的运输，卸载，5个周期 横向影响四面，4.0 ft/s (1.22 m/s) 旋转下降，一个影响两种截然相反的基地 边缘6英寸(0.152m)
4	B 仓库堆垛	D642	压缩托盘负荷到2880磅(12800N) F=4.5

A替代振动测试配置，1:测试2充分托盘负荷高，或使用自重荷载模拟上层托盘负荷，2：测试一个自重荷载480英镑的容器以模拟在容器底的负载堆叠。



# 医疗器械灭菌包装验证

## 举例二:

产品的测试与示例A中的是一样的，除了产品将通过LTL分装系统单独运输外，且没有储存多个集装箱高。此外，该软件包内部四面覆盖不超过12英寸（0.3米），且没有托盘和刹车。写测试计划：

编号	测试进度	测试方法	标准
1	A操作指南	D5276	一次跌落在顶部,两次跌落在临近的底部边缘,两个跌落在底部对角,一个跌落在底部,√s) 落差7英寸(178mm)
2	D 叠加振动	D4278	货车PSD轮廓,0.52grms,每个相邻面和顶部有永久负荷的底部60min,负荷重等于每D4169计算得到。
3	F 任意荷载振动	D999 方法A1或A2	底部20min, 每个临近面10min
4	J 集中碰撞	D6344	在包裹的每个侧面集中碰撞
5	A操作指南	D5276	一次跌落在垂直边,两个跌落在邻面,一个跌落在顶角,一个跌落在相邻顶边,落差7英寸(178mm). 一个跌落在底部,落差14英寸(355mm).



# 医疗器械灭菌包装验证

## 步骤6 选择试验样品

选择有代表性的样品。

## 步骤7 样品状态调节

按GB/T4857-2，可将状态调节至 $23 \pm 1^\circ\text{C}$ ，相对湿度 $50 \pm 2\%$ 。

## 步骤8 进行试验

按步骤5的试验方案进行试验，按指定标准和每个实验进程的特定说明的指示进行。




## 步骤9 评价结果

检查产品和包装来确定是否满足可接受准则。

## 步骤10 将试验结果形成文件

按照17部分，编写包含所有步骤细节的试验报告。

## 3.5.3 ASTM D 4169-08运输试验方案和检测设备

顺序	试验进程	试验方法	水平
1	A人工搬运 跌落试验	ASTM D 5276 (GB/T 4857.5)	1次顶端跌落, 2次邻近底棱跌落, 2次底角的对 角跌落, 1次底部跌落, 跌落高度为 13in (330mm) 
2	C车辆堆码 压力试验机堆码试 验	ASTM D 642 (GB/T 4857.16)	压力至 2627N ( 591 lb ) ( M <sub>10</sub> 0.01b/ft <sup>2</sup> , H=54in, F=7.0) 
3	F松散负载振动 定频和变频振 动试验	ASTM D 999 方法 A1 或 A2 (GB/T 4857.7, GB/T 4857.10)	底部 20min, 两个相邻侧面各 10min 

## 3.5.3 ASTM D 4169-08运输试验方案和检测设备

顺序	试验进程	试验方法	水平
4	E 车辆振动 随机振动试验	ASTM D 4728 方法 A 或 B (GB/T 4857.23, MOD)	公路: 功率普照密度水平 PSD, 0.52g rms, 持续 60min, 对三个相邻侧面分别进行。 航空: 功率普照密度水平 PSD, 1.05 g rms, 持续 120min, 对三个相邻侧面分别进行。
			
5	I 低气压试验 (产品上有透析纸的免做)	ASTM D 6653 (GB/T 4857.13)	59.5kPa (绝对压力), 60min。
			
6	A 人工搬运 跌落试验	ASTM D 5276 (GB/T 4857.5)	1 次沿垂直棱跌落, 相邻两个侧面跌落 2 次, 1 次顶角跌落, 1 次相邻顶棱跌落, 以上 3 跌落高度 330mm (13in), 1 次底部跌落, 跌落高度 660mm (26in.)
			



# 医疗器械灭菌包装验证

## 3.6最终灭菌包装与标签系统的相适应

### 3.6.1标签系统的分类

A不直接与内容物接触的：

- 1) 直接印于透气性材料外表面；
- 2) 直接印于不透气性材料外表面；
- 3) 直接印于不透气性材料夹层中；
- 4) 需透气性的不干胶标签系统；
- 5) 不透气性不干胶标签系统；
- 6) 印于透气与不透气材料封口中；

B印于直接与内容物接触的系统内表面



# 医疗器械灭菌包装验证

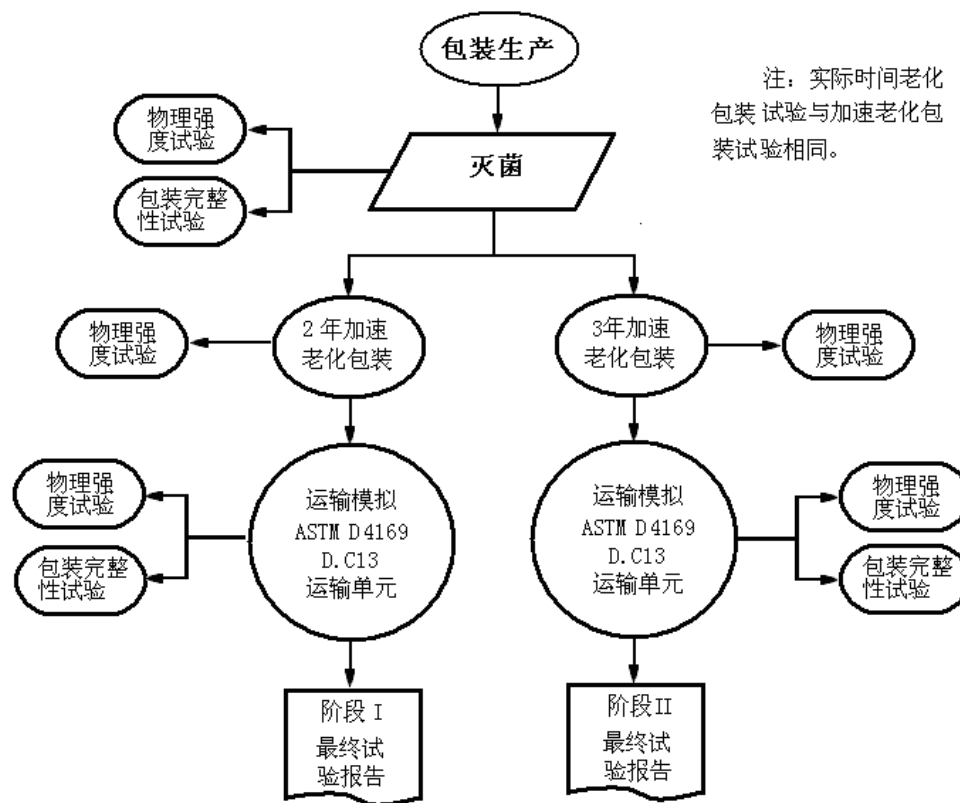
3.6.2 对于A2, A3, A5和A6 可按Y/T 0681.7-XXXX (ASTM F 2252 -03) 无菌医疗器械包装试验方法第 7 部分: 用胶带评价软包装材料上墨迹或涂胶层验证和灭菌适应性验证即可。

3.6.3 对于A1, A4除按Y/T 0681.7-XXXX (ASTM F 2252 -03) 无菌医疗器械包装试验方法第 7 部分: 用胶带评价软包装材料上墨迹或涂胶层验证和灭菌适应性验证外, 还需做残留物的验证。

3.6.4 对于B除按Y/T 0681.7-XXXX (ASTM F 2252 -03) 无菌医疗器械包装试验方法第 7 部分: 用胶带评价软包装材料上墨迹或涂胶层验证; 灭菌适应性验证; 残留物的验证外。还需要做毒理学验证见2.2.2。

## 4 老化试验

- 4.1 材料和预成形无菌屏障系统的老化是单独做的，用以证实产品的有效期。
- 4.2 无菌医疗器械和包装的整体性验证可按以下简化程序进行。







# 医疗器械灭菌包装验证

## 4.3 实际时间老化试验

4.3.1 实际时间老化试验程序应与加速老化试验程序同时进行。

4.3.2 实际时间老化试验程序各阶段的检验项目与加速老化试验相同。

4.3.3 当实际时间老化试验结果和加速老化试验结果不符时，应按实际时间老化试验结果调整产品的有效期。

## 4.4 出具《老化试验报告》

《老化试验报告》应由医疗器械制造商出具，宜至少包括：

- a) 老化试验的形式（加速老化还是实际时间老化）；
- b) 实际所采用试验程序；
- c) 在各试验阶段对无菌屏障系统的测试结果；
- d) 运输试验的程序；
- e) 老化试验结束后的产品检验的结果；
- f) 产品有效期的确定和结论。



# 包装密封和成型过程的确认

无菌屏障系统和包装系统的成形、密封和装配是注射器等器械工厂必须完成的，预成形无菌屏障系统有很多注射器工厂也在做，这些内容在国际上有明确的要求，在ISO11607-2中提出了明确的要求，这一部分是国际标准是2006年新增加的部分，我国尚无相应的标准相对应，因此更应引起我们足够的重视。

对于器械工厂需确认的包装过程至少包括以下内容（未必全面）：

- 1 刚性和软性的泡罩成形。
- 2 袋子的成形和密封。
- 3 成形/充装/密封自动过程。
- 4 套装组合和包裹。



# 包装密封和成型过程的确认

过程确认应至少依次包括安装鉴定、运行鉴定和性能鉴定。过程开发与设计不作为过程确认的部分，过程开发或过程设计需进行评定，来识别和评价关键参数，以及其操作范围设置和公差，需建立所需的过程的上下限和预期的正确运行条件。如注射器工厂有自己开发的设备则按过程开发或过程设计进行，这个问题很复杂，这里不再赘述（过程确认一般是针对采购来的设备）。

所有的活动应在一个正式的质量体系中进行。ISO 9001和ISO13485给出了适用的质量体系的要求。

用于选择和测试包装系统的抽样方案应适用于评价中包装系统。抽样方案应建立在统计学原理之上。ISO 2859-1或ISO186给出了适宜的抽样方案。



# 包装密封和成型过程的确认

试验方法的重复性，重现性，密封性试验方法的灵敏度都要先期确定。

除非在材料试验方法中另有规定，试验样品宜在  $(23 \pm 1) ^\circ\text{C}$  和  $(50 \pm 2) \%$  的相对湿度下进行状态调节至少24h。

对所用测试方法应进行有效性确认并记录，试验方法选择的原理、所用仪器、需确定的变量因素、试样设备、被测参数和接受准则，应形成文件并存档。



# 包装密封和成型过程的确认

## 安装鉴定(IQ)

### (1) 安装鉴定考虑有:

- 设备试验特点;
- 安装条件, 如布线、效用、功能等;
- 安全性;
- 设备在标称的设计参数下运行;
- 随附的文件、印刷品、图纸和手册;
- 配件清单;
- 软件确认;
- 环境条件, 如洁净度、温度和湿度;
- 形成文件的操作者培训;
- 操作手册和程序。



# 包装密封和成型过程的确认

- (2) 规定关键过程参数。
- (3) 关键过程参数应得到控制和监视。
- (4) 应在关键过程参数超出预先确定时的报警，警示系统或停机的功能进行确认
- (5) 关键过程的仪器、传感器、显示器、控制器等应经过校准并有校准时间表。校准宜在性能鉴定前和后进行。
- (6) 应有书面的维护保养和清洗时间表。
- (7) 像逻辑程序控制器、数据采集、检验系统等软件系统的应用，应得到确认，确保其预期功能。应进行功能试验，以验证软件、硬件、特别是界面有正确的功能。如输入正确和不正确的数据、模拟输入电压的突然消失，来进行系统应核查以测定数据或记录的有效性、可靠性、同一性、精确性和可追溯性。

通常在设备出运之前，在设备的制造厂处进行测试并分析结果来确定设备可以使用。但这些数据并不足够证明设备可以在客户处能够有效的使用，医疗器械的生产厂商应进行安装鉴定来决定设备的功能满足预期的要求。



# 包装密封和成型过程的确认

## 操作鉴定(OQ)

应在上极限参数和下极限参数下生产预形成无菌屏障系统和无菌屏障系统，并应满足预先规定的要求。应考虑以下质量特性：

### a) 对于成形和组装：

- 完全形成/装配成无菌屏障系统；
- 器械适于装入该无菌屏障系统；
- 满足基本的尺寸。

### b) 对于密封：

- 规定密封宽度的完整密封；
- 通道或开封；
- 穿孔或撕开；
- 材料分层或分离。

注：密封宽度技术规范的示例见EN 868-5:1999，4.3.2。



# 包装密封和成型过程的确认

- c) 对于其他闭合系统:
- 连续闭合;
  - 穿孔或撕开;
  - 材料分层或分离。

在运行鉴定中，过程参数应经受所有预期生产条件的挑战，以确保它们将生产出满足规定要求的产品，例如最坏情况的测试。通过测量过程参数或产品特性来找到允许制造过程调整的范围，使其在日常的生产和过程控制中可以满足连续生产出合格品的要求，这一范围应当被评估，并建立文档。





# 包装密封和成型过程的确认

## 性能鉴定（PQ）

（1）性能鉴定应包括：

- 实际或模拟的产品；
- 运行鉴定中确定的过程参数；
- 产品包装要求的验证；
- 过程控制和能力的保证；
- 过程重复性和重现性。

（2）对过程的挑战应包括生产过程中预期遇到的条件。如：机器设置和变化程序；过程开机和再开机程序、动力故障和变化、和多次传送等。

（3）挑战过程应至少包括三组生产动行，用适宜的抽样来证实一个运行中的变异性和各运行间的重现性。一个生产运行的时间宜能说明过程的变化。如：机械平衡、间断和传送变化、正常开机和停机、和材料的批间差。

（4）成形、密封和组装操作的形成文件的程序和技术规范应得到建立，并合并到性能鉴定中

（5）应监视并记录基本过程变化。过程应得到控制并能持续生产出符合预定要求的产品。



# 包装密封和成型过程的确认

性能鉴定的主要目的是证实工艺过程在正常条件下能持续生产合格品。OQ和PQ的结果应当被用来开发和研究连续的监控和维护。根据工艺过程本身的性质和它的灵敏度，可控制的变量或许包含如下项目：

- 1). 温度
- 2). 时间
- 3). 压力
- 4). 湿度
- 5). 电力的变化
- 6). 振动
- 7). 环境污染
- 8). 水的纯净度
- 9). 灯光
- 10). 人为因素（培训，压力等等）
- 11). 材料的公差
- 12). 机器的磨损和损坏

应当进行适当的检测来控制或减少变量的变化，通过控制或减少变量的变化来达到一个高标准的连续生产合格品的能力。



# 包装密封和成型过程的确认

## 4、过程确认的正式批准

作为确认程序的最后一个步骤，过程确认应得到评审和正式批准并形成文件，该文件应总结和参考所有方案和结果，并描述过程确认阶段的结论。

5、应建议程序来确保过程得到控制，并在常规运行操作过程中过处于确立的参数范围内，关键过程参数应得到常规监视并形成文件。

## 6、过程更改和重新确认

如果设备、产品、包装材料或包装过程发生改变会影响原来的确认并会对无菌医疗器械的无菌水平、安全性或有效性带来影响时，应对过程进行重新确认。



# 包装密封和成型过程的确认

如有下列改变需对工厂重新确认：

- (1) 会影响过程参数的原材料改变；
- (2) 安装新的设备部件；
- (3) 过程和/或设备从一个地点移向另一个地点；
- (4) 灭菌过程改变
- (5) 制量或过程控制显示有下降的趋势。

应对重新确认的必要性进行评价并形成文件，不需要对原来确认的所有方面重新进行确认时，重新确认不必像首次确认那样全面。

由于很多的微小变动会对过程的确认状态带来累积性影响，宜考虑对过程进行周期性确认或评审。



# 无菌医疗器械包装的检测

— 原材料的检测

— 过程的检测

— 成品的检测



# 无菌医疗器械包装的检测

## （一）原材料进厂控制

- 1 质量体系。
- 2 应根据YY/T0698-3, -5, -6, -7, -9, -10对进厂材料建立完善的物理化学性能的检测能力，并在有效的质量体系下运行。

## （二）过程检测

- 1 完好性检测：见ASTM-F1929-98.
- 2 封口强度检测：见ASTM-F88或EN868-5.
- 3 剥离性能检测：见ISO11607-1 2006或EN868-5
- 4 应根据本文3.3.2部分建立目视检测.



# 无菌医疗器械包装的检测

## (三) 成品检测(灭菌后的检测)

1、建议应按GB2828进行抽样，检测以下项目

a材料的物理和化学性能全检测

b应对无菌屏障系统的完好性检测

c应对无菌屏障系统的封口强度确定检测

d应对剥离性能检测

2、应当对微生物屏障性能，生物相容性等生物学性能建立相应的周期性检测

3、留样。



# 无菌医疗器械包装的检测

总之，产品的验证既是取得市场准入的关键，也是以后能否正常生产的关键；设备的确认是产品稳定性优劣的关键；完善的检测手段是产品质量的保证；质量体系是生产秩序的保障。



*Thank you!*

博源医疗管理培训中心