

# 中华人民共和国国家标准

GB/T 19973.2—2005/ISO 11737-2:1998

## 医疗器械的灭菌 微生物学方法 第2部分：确认灭菌过程的无菌试验

Sterilization of medical devices—Microbiological methods—  
Part 2: Tests of sterility performed in the validation of a sterilization process

(ISO 11737-2:1998, IDT)

2005-11-04 发布

2006-04-01 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



中 华 人 民 共 和 国  
国 家 标 准  
医疗器械的灭菌 微生物学方法  
第 2 部分:确认灭菌过程的无菌试验  
GB/T 19973.2—2005/ISO 11737-2:1998

\*

中国标准出版社出版发行  
北京复兴门外三里河北街 16 号  
邮政编码:100045

网址 [www.bzcbs.com](http://www.bzcbs.com)

电话:68523946 68517548

中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷  
各地新华书店经销

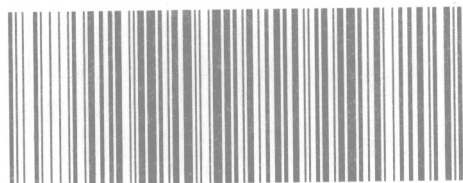
\*

开本 880×1230 1/16 印张 1 字数 21 千字  
2006 年 5 月第一版 2006 年 5 月第一次印刷

\*

书号: 155066 · 1-27537 定价 12.00 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)68533533



GB/T 19973.2-2005

## 前 言

GB/T 19973《医疗器械的灭菌 微生物学方法》分为以下几个部分：

——第1部分：产品上微生物总数的估计；

——第2部分：确认灭菌程序的无菌试验。

另外部分将在以后公布。

本部分等同采用 ISO 11737-2:1998《医疗器械的灭菌——微生物学方法——第2部分：确认灭菌过程的无菌试验》。

由于 GB/T 19001—1994 和 GB/T 19002—1994 两份标准已经由 GB/T 19001—2000 (idt ISO 9001:2000) 代替，所以本部分做了相应改动。同样，本部分引用的 ISO/IEC 17025:1999 内容也由 GB/T 15481—2000 代替。

本部分的附录 A 是资料性附录。

本部分由国家食品药品监督管理局提出。

本部分由全国消毒技术与设备标准化技术委员会归口。

本部分主要起草单位：上海环境微生物控制工程研究所、上海市消毒品协会、济南医疗器械检测中心、广东省医疗器械质量监督检验所。

本部分主要起草人：徐荷、薛广波、李华、杨晓玲、吴平、田青、张扬。

## 引 言

无菌产品是指产品上无存活微生物的产品。医疗器械灭菌的国家标准要求,当需要提供无菌产品时,要用各种措施使医疗器械各种来源的外来污染减至最少。产品在灭菌前,即使是在标准化生产条件下按照医疗器械质量体系进行生产,也可能带有微生物,尽管数量很少。这种产品是非无菌的。灭菌过程的目的是对产品上污染的微生物进行杀灭从而使非无菌产品成为无菌产品。

用于对医疗器械灭菌的物理的和/或化学的方法对微生物的纯培养的灭活,常近似于一个指数关系;这就意味着无论灭菌处理程度如何,微生物总是难免以一个有限的概率残存下来。对于一个特定的灭菌过程,这种残存的概率由微生物的数量和抗性以及杀灭微生物所处的环境来确定。自然,经受灭菌过程的项目总体中的任何一个项目都不能保证其无菌。对灭菌过的项目总体的无菌性只好用总体中非无菌项目存在的概率这样一个术语来表述。

GB/T 19001 分别结合 YY/T 0287—2003(idt ISO 13485:2003)和 YY/T 0288—1996(idt ISO 13488:1996)的内容给出了医疗器械在设计、开发、生产、安装和服务的质量体系等方面的要求。

GB/T 19000 系列标准将那些结果不能用随后的产品检验充分证实的生产过程,称之为“特殊过程”。灭菌就是这样一个特殊过程的实例,因为其过程的有效性不能由产品的检验来证实。因此,在使用前应确认灭菌过程、监测过程性能、维护设备。

目前已经制定了关于医疗器械灭菌过程的确认与常规控制程序的 GB 18278—2000(idt ISO 11134:1994)GB 18279—2000(idt ISO 11135:1994)和 GB 18280—2000(idt ISO 11137:1995)。该确认可能就包括这样一项试验,为了获取医疗器械上自然存在的微生物污染抗性方面的知识,使医疗器械经过一个低于日常灭菌剂量的灭菌处理,随后对灭菌后的医疗器械按 GB/T 19973 的本部分单独进行无菌试验。为辐射灭菌建立灭菌剂量或验证这一灭菌剂量的常规有效性的过程,便是运用这一试验的实例之一〔见 GB 18280—2000(idt ISO 11137:1995)中附录 B〕。

本部分的附录 A 为试验所用的技术和实施方面的要求提供了指南。

目 次

前言 ..... Ⅲ

引言 ..... Ⅳ

1 范围 ..... 1

2 规范性引用文件 ..... 1

3 术语和定义 ..... 1

4 总则 ..... 2

5 试验产品单元的选择与准备 ..... 3

6 无菌试验 ..... 3

7 无菌试验方法的评价 ..... 3

附录 A（资料性附录） 确认灭菌过程的无菌试验指南 ..... 4

## 医疗器械的灭菌 微生物学方法

### 第2部分:确认灭菌过程的无菌试验

#### 1 范围

1.1 GB/T 19973 的本部分规定了医疗器械在经过低于所规定的灭菌剂量作用后,对其进行无菌试验的一般要求。这些试验适用于对灭菌过程的确认。

1.2 本部分不适用于:

- a) 已经过灭菌的日常销售产品的无菌试验;
- b) 药典无菌试验;

注1:上述 a) 或 b) 不是 GB 18278—2000 (idt ISO 11134:1994)、GB 18279—2000 (idt ISO 11135:1994) 或 GB 18280—2000 (idt ISO 11137:1995) 的要求。

- c) 生物指示物(包括接种的产品)的培养。

注2:GB 18281—2000 (idt ISO 11138:1994) 描述了生物指示物的培养方法。

#### 2 规范性引用文件

下列文件中的条款通过 GB/T 19973 的本部分的引用而成为本部分的条款。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部分,然而,鼓励根据本部分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部分。

GB/T 19001—2000 质量管理体系 要求 (idt ISO 9001:2000)

#### 3 术语和定义

下列术语和定义适用于 GB/T 19973 的本部分。

##### 3.1

**需氧生物 aerobic organism**

只在有氧条件下生存,在新陈代谢中用氧作为最终电子受体的微生物。

##### 3.2

**厌氧菌 anaerobic organism**

只在无氧条件下生存,在新陈代谢中不用氧作为最终电子受体的微生物。

##### 3.3

**抑菌/真菌试验 bacteriostasis/fungistasis test**

用选定的微生物进行试验,验证抑制这些微生物的繁殖的物质存在。

##### 3.4

**培养条件 culture conditions**

包括带有培养时间和温度的生长培养基在内的一组条件,用以促使微生物生长和繁殖。

##### 3.5

**兼性菌 facultative organism**

既能需氧代谢,又能厌氧代谢的微生物。

3.6

**假阴性 false negative**

实际为阳性的无菌试验,其结果成为阴性。

3.7

**假阳性 false positive**

实际为阴性的无菌试验,其结果成为阳性。

3.8

**促生长试验 growth promotion test**

验证给定培养基能促使微生物生长所进行的试验。

3.9

**产品 product**

用以描述原材料、中间产品、部件和最终医疗器械的统称。

3.10

**产品单元 product unit**

医疗器械,一个初包装中所有产品或组件。

3.11

**样品份额 sample item portion, SIP**

一个产品单元中指定供试验的部分。

3.12

**无菌试验 test of sterility**

当在给定的培养条件下,用以确定产品单元上是否有存活微生物所进行的试验。

4 总则

4.1 文件

4.1.1 应保存所用的试验技术以及相应仪器的使用和操作的文件化程序,这些文件化程序应按照 GB/T 19001 的规定经批准和受控。

4.1.2 GB/T 19973 的本部分所要求的文件化程序应有效执行。

4.1.3 应按照 GB/T 19001 的规定对原始观察的记录、导出数据和最终报告进行保存。记录应包括取样、制备和试验人员的识别。

4.2 人员

4.2.1 正如 GB/T 19001 规定,无菌试验应由专业人员进行。

4.2.2 试验应按照文件化程序来进行,技术人员的有关资格、培训、资历的记录应予以保留。

4.3 设备与材料

4.3.1 按照要求校正过的仪器都必须是可用的。

4.3.2 应按照文件化程序维护所有需要计划维护的设备,应保留设备维护记录。

4.3.3 应为所有具有测量与控制功能的设备的校准建立有效的体系,并形成文件和维护。这一校准体系应符合 GB/T 19001。

4.3.4 无菌试验,包括相应的质量检验所用的玻璃器皿、培养基和洗脱液等材料的准备和灭菌,应建立相应的方法并形成文件。

4.3.5 每批培养基的质量检验应包括一个促生长试验。

## 5 试验产品单元的选择与准备

### 5.1 选择

#### 5.1.1 产品单元选择

应建立选择和获取试验产品单元的程序,以保证这些产品单元对常规生产具有代表性。

#### 5.1.2 样品份额(SIP)

如果在试验中使用一个样品份额,应选择那些在含微生物方面具有代表性的产品单元。

如果已验证微生物在产品单元上是均匀分布的,应从产品单元上任一单一部位选择样品份额。在缺少这些验证的情况下,应从产品单元上随机选择几个部分作为样品份额。

注:规定灭菌过程的确认和常规控制要求的标准,应同时规定样品份额的适宜性指标。

#### 5.2 产品单元和样品份额的包装

如果所用的包装材料和/或方法与常规生产中所用的不同,包装材料和包装方法应保证:

- a) 产品单元或样品份额得到了预期灭菌作用;
- b) 保持产品单元或样品份额的微生物状态;
- c) 使产品单元或样品份额的灭菌作用的方式与常规生产相似。

## 6 无菌试验

### 6.1 无菌试验有两个基本方法,它们是:

- a) 直接将产品浸入到培养基中或将培养基浸入到产品中,然后进行培养;
- b) 用洗脱法从产品上洗脱微生物,并将其移到培养条件中。

### 6.2 对于已知产品,应考虑并记录影响无菌试验方法设计的因素。考虑的因素至少应包括:

- a) 标签上宣称的产品无菌部位;
- b) 待测产品的物理化学性质;
- c) 产品上或产品污染微生物的可能类型和部位。

### 6.3 如果微生物在移入培养条件之前是从产品上提取的,考虑的因素有:

- a) 相应洗脱液的选择;
- b) 洗脱技术提取污染微生物的能力;
- c) 洗脱技术对污染微生物的活力的影响。

6.4 如果待测产品的理化性质[6.2b)]表明可能释放出某些能影响被测微生物数量和类型的物质,应使用一个抵消、去除系统。如果做不到这一点,应使用将这种物质的影响降至最小的系统。该系统的有效性应经过验证。

6.5 在考虑了预期存在的微生物类型后,应选择培养条件。这一考虑的结果和做出决定的原理应形成文件。

## 7 无菌试验方法的评价

### 7.1 所选无菌试验方法的适合程度应经过评价,评价结果应形成文件(见 4.1.3)。

注 1: 6.4 和 6.5 所采取的措施应使出现假阴性的机会最小。

注 2: 由有资格的并经过培训的人员对方法进行校核,应使出现假阳性的机会最小。

7.2 对产品和生产过程的修改应经过正式的评审,以确定是否需要无菌试验方法进行修改。

## 附录 A

(资料性附录)

### 确认灭菌过程的无菌试验指南

#### A.1 引言

本附录提供了执行所规定的要求的指南。本指南简明扼要,但强调了应注意的重要方面。  
本附录可不作为按要求评价的清单。

#### A.2 总则

##### A.2.1 实验室质量体系

为使所进行的无菌试验数据具有准确性和重现性,在受控条件下进行试验很重要。进行试验的实验室,无论是在医疗器械生产厂还是在其他偏远的地方,均应按照文件化质量体系进行管理和运行。

如果无菌试验是在医疗器械厂下属的实验室中进行,实验室应在生产厂的质量体系中运作。如果使用外部实验室,推荐使用符合 GB/T 15481—2000 要求的实验室。

任何实验室都应接受委托提供质量服务,这一委托应形成作为质量策划的文件。实验室机构中应建立管理与职责关系并形成文件。且应任命一人负责实验室质量体系的建立,并有充分的管理以保证体系运行。

实验室运行应定期进行内审。内审结果应形成文件并经实验室管理评审。质量管理的进一步信息可以参考 GB/T 19004—2000(idt ISO 9004:2000)。GB/T 15481—2000 描述了进一步质量管理信息和实验室质量体系的要求。医疗器械生产质量体系的要求见 YY/T 0287—2003(idt ISO 13485:2003) 和 YY/T 0288—1996(idt ISO 13488:1996)。

#### A.3 仪器与材料

##### A.3.1 电子数据处理

A.3.1.1 实验室可以使用微机直接或间接采集、处理和/或贮存数据。所用硬件和软件应受控。

A.3.1.2 使用中的微机应进行标志,无论是硬件还是软件有任何改变,应形成文件,并经批准。

对于软件应有文件描述:

- a) 微机系统上运行的应用软件;
- b) 操作软件;
- c) 使用中的数据包。

A.3.1.3 实验室用于采集、处理和/或贮存数据的软件应在应用之前进行检验(例如,见 GB/T 19000.3)。

A.3.1.4 如果是购买的软件包,这些软件包应按 GB/T 19000.3 所描述的质量体系进行编制。

A.3.1.5 如果微机软件是自行开发的,应制定适宜的程序以保证:

- a) 保留包括资源代码在内的开发文件;
- b) 保留可接受试验的记录;
- c) 对程序的修改应形成文件;
- d) 若设备发生改变,在投入使用前应形成文件并经过正式试验。

这些控制措施应还适用于对市售软件包的修改。

A.3.1.6 应有检测或防止非授权软件程序改变的程序文件。

A.3.1.7 编制、列表、数理统计或其他数学程序或其他处理或分析电子贮存数据的软件程序应能恢复输入数据。原始数据应该是可得到的。应有计算机数据存档的专用程序,这些程序应形成文件。

A. 3.2 生物学仪器

每一实验室仪器应有其维护要求的识别系统。  
试验中与产品、洗脱液、生物培养基等接触的任何器材或部件都应经过灭菌。

A. 3.3 微生物生长培养基

所有微生物生长培养基和用于从产品上洗脱微生物的洗脱液，都应以保证其无菌的方法制备。其无菌性应在下列情况下验证：

- a) 使用前或使用中在相应的温度下检验；或
- b) 经确认的灭菌过程处理。

应确定微生物生长培养基促进微生物生长的能力。通常用对每批生长培养基进行促生长试验。其方法是接种少量(10 cfu~100 cfu)选定微生物。促生长试验一般在药典专论中有描述，可以使用这些专论中所述的微生物。

A. 4 试验用产品单元的选择与准备

A. 4.1 为确认选择产品单元的方法

为确认灭菌过程所选择产品单元的方法可能会影响试验结果。最后对样品单位进行随机选择。应是在一个对生产过程和条件有代表性的常规生产中选择。在这种情况下，应包括一个生产批次的不同时间所生产出的产品单元。如果各批次中所有产品都是同时生产的，可以从每批中选择产品单元。试验用产品单元可以从项目中选择，而不是从生产过程中选择，要使它们经受与批次中其他产品相同的加工和条件。

产品单元的数量的选择以及从哪些批次中选取样品，应在相应的规定灭菌过程确认与常规控制的国际标准中描述。

A. 4.2 样品份额(SIP)

若可操作，试验应使用整个产品单元。但这往往被认为是不可行的，在这种情况下，选择的产品单元的部分样品份额在试验中会便于操作。产品单元上的样品份额宜在实验室易于操作的前提下尽可能大。

样品份额微生物污染必须代表经受灭菌过程的微生物。样品份额本身应对产品单元内的产品有代表性。一个复杂器械常常比一个小器械更难以灭菌。例如，连为一体的细长管路、配合面等。当产品分成不同的部分，会使其容易灭菌。

如果样品份额不能在适宜的实验室玻璃器皿内试验，可以分装于两个或多个容器内，合记为一个单位。如果一个容器呈阳性，则认为整个单位为阳性。样品份额可以根据供试产品单元的长度、质量、体积或表面积。举例见表 A. 1。

如果产品单元有标签说明只是液路无菌，宜把液路视为整个试验单位(即 SIP=1)。

表 A. 1 SIP 选择举例

| 选择 SIP 的依据 | 标准样品                    |
|------------|-------------------------|
| 表面积        | 放植物(非吸收)                |
| 质量         | 粉状<br>手术衣/单<br>植入物(可吸收) |
| 长度         | 管路(直径不变)                |
| 体积         | 水、液体                    |
| 液路         | 静脉输注器，液袋                |

### A.4.3 成套器械的样品份额

成套器械是含有多于一个的医疗器械。它们可以是 a) 同一项目的多个单元,或 b) 一组操作相关的不同项目。

- a) 含多个相同医疗器械的成套器械。这种成套器械的样品份额由一个项目来确定,而不是套中所有项目。比如,含有 5 只注射器的成套器械,取 1 完整的注射器试验,  $SIP=1.0$ 。
- b) 含不同医疗器械的成套器械。这种成套器械的样品份额由各类型的项目来确定。比如,含有两个手术衣、两个毛巾、两副手套和 1 个手术单,就需要单独对成套器械中各项目分别确定样品份额。

### A.4.4 产品单元的包装

产品单元最好是在其原始包装中接受灭菌。然而,为使无菌试验的操作尽量简便,以尽可能减少因污染而引起的假阳性,产品在受灭菌作用之前可将其拆散后再重新包装。

注:提请考虑将产品拆散后再重新包装对微生物抗灭菌的影响。比如,拆散产品可能影响微生物的化学环境。

## A.5 无菌试验

### A.5.1 类型

正如 GB/T 19973 本部分第 6 章所述,进行无菌试验的方法,可以分为以下两大类:

- a) 产品直接浸泡于生长培养基中然后培养;
- b) 从产品洗脱微生物,将其移至生长培养基中然后培养。

直接浸泡是进行医疗器械无菌试验的优选方法。当医疗器械的特性(如抑菌/真菌活性)不可能使用这一技术时,可能必须使用洗脱微生物的技术。但使用这一技术要经过训练。如果不能从表面上洗脱所有微生物会导致假阴性的可能,有关操作过程中引入的污染还会导致假阳性的可能。

### A.5.2 直接浸泡

用直接浸泡,产品单元或样品份额在无菌操作下放入一个生长培养基容器(或多个容器,见 A.4.2)中培养。培养基的量应足够多,以使生长培养基与整个产品或样品份额接触,另外,宜考虑:

- a) 受灭菌作用前拆散器械(见 A.4.4);
- b) 放入生长培养基后搅动;或
- c) 向生长培养基中或洗脱液中加入一种表面活性剂(已经证明无抗生作用)以增加产品表面的温度。

产品单元或样品份额在培养过程中宜与生长培养基保持接触。

对液路产品单元进行无菌试验时,液路中充入生长培养基再对产品进行培养。

### A.5.3 洗脱微生物

#### A.5.3.1 总则

在移至培养条件前用物理作用的方式从产品上洗脱微生物的过程又可进一步细分为:

- a) 洗脱和膜过滤;
- b) 洗液和培养洗脱液。

在这两步中,基本作用是从产品单元上或样品份额上洗脱微生物。所用的试验技术与生物负载估计所用的方法相同,见 GB/T 19973.1 的 A.4.2.4.1 至 A.4.2.4.7。同样,考虑选择合适的洗脱液也与生物负载估计的相同,见 GB/T 19973.1 的 A.4.2.5 和 A.4.3。

注:这一技术可能不能从产品单元上洗脱下所有的微生物。

一旦从产品单元上或样品份额上洗脱微生物,就可以用膜过滤或培养全部洗液来进行无菌试验。

#### A.5.3.2 膜过滤

为了能用膜过滤进行无菌试验,洗液通常通过一个标称孔径为  $0.45\ \mu\text{m}$  的无菌滤膜,并借助于真空或压力。

接触了洗脱液的表面进一步用无菌洗液或含有中和剂的溶液进行冲洗。并使冲洗溶液通过滤膜（见 A. 6. 2. 3）。然后：

- a) 用无菌操作将生长培养基移到滤膜上；或
- b) 用无菌操作将滤膜移到生长培养基中。

然后再进行培养。

A. 5. 3. 3 洗脱液培养

无菌试验需培养洗脱液，一种方法是用生长培养基作为洗脱液，洗提后将生长培养基移至无菌容器中培养。

也可以选择无助于微生物生长的洗液，洗后在无菌容器中将洗液与双倍浓度的生长培养基等体积混合后进行培养。

A. 5. 4 培养条件的选择

A. 5. 4. 1 灭菌过程的确认与常规控制的国际标准可能推荐了用于无菌试验的培养条件。

A. 5. 4. 2 一般来讲，可以使用一种假定它对受灭菌作用后幸存的需氧菌和厌氧菌的培养是最佳的培养基。大豆酪蛋白消化液培养基作为单一培养需氧菌和厌氧菌的培养基时，一般使用(30±2)℃ 14 d 的培养条件。当无菌试验中使用其他培养基时，应考虑其他培养条件。

注：无菌试验推荐的培养温度可以低于生物负载试验所推荐的条件。用较低的温度可能有助于损伤微生物的恢复。

A. 5. 4. 3 下列情况下必须选择培养条件：

- a) 在灭菌过程的确认和常规控制专项标准中未规定使用培养基时；
- b) 由于受灭菌作用后微生物类型(如厌氧菌)很可能幸存，使用一套培养条件不合适时。

A. 5. 4. 4 在上述条件下选择培养条件时应考虑的因素包括：

- a) 产品的性质；
- b) 生产方法；
- c) 潜在微生物污染源；
- d) 微生物的可能类型。

有关微生物类型信息可以从按 GB/T 19973. 1 进行的生物负载测定中获知，这可有助于选择培养条件。

A. 5. 4. 5 表 A. 2 列举了常用的培养条件。

表 A. 2 常用的培养条件

| 生物体各类                                    | 常用生长培养基    | 培养温度 <sup>a</sup> /℃ |
|------------------------------------------|------------|----------------------|
| 需氧                                       | 营养肉汤       | 28~32                |
|                                          | 脑心输液肉汤     | 28~32                |
|                                          | 大豆酪蛋白消化肉汤  | 28~32                |
| 真菌                                       | 萨布罗右旋糖肉汤   | 20~25                |
|                                          | 马铃薯右旋糖肉汤   | 20~25                |
|                                          | 葡萄糖蛋白冻肉汤   | 20~25                |
| 兼性菌                                      | 液体含硫葡萄糖培养基 | 28~32                |
|                                          | 葡萄糖肉汤      | 28~32                |
| <sup>a</sup> 可考虑用其他培养温度。见 A. 5. 4. 2 中注。 |            |                      |

A. 5. 5 无菌试验后培养基检查

培养后培养基的检查可能需在逆光下观察混浊。

另外,混浊也可能不是由微生物生长所引起的,因此若观察到混浊,可能需要再培养或显微镜观察。

A. 6 无菌试验的评价

A. 6. 1 无菌试验操作中污染引起的假阳性评价

无菌试验中发生的假阳性会影响确认中所取得的灭菌效能不足数据的解释,会把这种阳性误认为灭菌作用后的幸存微生物所致。

作为人员的培训内容,为评价无菌试验中所用步骤,应用有代表性的已灭菌产品单元进行一项模拟试验。

表 A. 3 列出了可用于使污染引起的假阳性的发生降至最低的预防措施。

表 A. 3 使污染引起的假阳性的发生降至最低的预防措施

|                                               |
|-----------------------------------------------|
| 在层流罩中进行,层流罩安装于一间专用的环境受控的室内。                   |
| 在试验的全过程中使用无菌技术(如在更衣室内、试验期间和将培养基送至培养器中采取无菌措施)。 |
| 试验器具、培养基和试验物品进入试验区时要防止污染。试验物品进入试验区前要除去包装外的污染。 |
| 除去试验台面上的污染。                                   |
| 试验所用的所有器具、材料和物品都要进行灭菌。                        |
| 进行试验所需的操作要最少。                                 |
| 评价并控制培养器的环境。                                  |
| 使悬浮物的产生至最低。                                   |

A. 6. 2 无菌试验进行中假阴性的评价

A. 6. 2. 1 影响假阴性发生的因素

影响假阴性发生的因素包括:

- a) 培养条件支持微生物生长的能力不够;
- b) 通过过滤(见 A. 5. 3. 2)从洗脱液中将杀微生物和/或抗微生物物质去除;
- c) 灭菌作用到进入培养条件之间的时间间隔。

A. 6. 2. 2 培养基的促生长质量

在选择促生长培养基时,主要是考虑其作用于具体的产品单元或样品份额上时支持微生物生长的能力(见 A. 5. 4)。一旦做出选择,生长培养基对典型微生物的培育力就确定了(见 A. 3. 3)。

A. 6. 2. 3 杀微生物和/或抗微生物物质的试验

GB/T 19973. 1 附录 B B. 4 中描述了检查杀微生物和/或抗微生物物质存在的试验方法。如果检测杀微生物或抗微生物物质,用以下方法可使它们的影响最小:

- a) 向培养基或洗脱液中加中和剂;
- b) 过滤去除洗脱液中的杀微生物或抗微生物物质;
- c) 稀释法降低杀微生物或抗微生物物质浓度至无效水平。这可以通过增加培养基的洗液体积或产品单元分到多个试验容器中来实现。

A. 6. 3 灭菌与无菌试验间的时间

应做出各种努力使产品单元或样品份额在灭菌作用后尽可能快地对其进行无菌试验。如果在传送中无法避免推迟时间,产品单元贮存条件宜选择防止微生物损失或微生物数量的改变。最好是规定进行试验前的最大时间间隔。干燥会引起微生物数量显著减少,这最好在选择贮存条件和贮存时间时予以考虑。另外,受灭菌作用到送至培养条件间的时间间隔可能影响由灭菌剂作用导致损伤的修复,这也需要予以考虑。

## 参 考 文 献

- [1] GB/T 15481—1995 检测和校准实验室能力的通用要求.
- [2] GB/T 19000.3—1994 质量管理体系和质量保证 第3部分:GB/T 19001 在软件开发、供应和维修中的使用指南.
- [3] GB/T 19004.2—1994 质量管理体系和质量体系要素 第1部分:指南.
- [4] 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.
- [5] GB 18279—2000 医疗器械 环氧乙烷灭菌 确认和常规控制.
- [6] GB 18280—2000 医疗保健产品灭菌 确认和常规控制要求 辐射灭菌.
- [7] GB 18281.2—2000 医疗保健产品灭菌 生物指示物 第2部分:环氧乙烷灭菌用生物指示物.
- [8] GB/T 19973.1—2005 医疗器械的灭菌 微生物学方法 第1部分:产品上微生物总数的估计.
- [9] YY/T 0287—2003 医疗器械 质量管理体系 用于法规的要求.
- [10] YY/T 0288—1996 质量体系 医疗器械 GB/T 19002-ISO 9002 应用的专用要求.
- [11] AKERS, J. D. 无菌试验操作的调研, 1987, vol. 41, no. 6.
- [12] 分析化学联合会, 分析的法定方法, 第15版, 1992, p. 430, 437.
- [13] 分析化学联合会, 细菌分析学手册(BAM), 第6版, 1984.
- [14] BLOCK, S. S., SEYMOUR S, 消毒、灭菌和贮存, 第4版.
- [15] 欧洲药典(EP), 法国 1980, 第2版, V2.1.1, V2.1.8, VIII3.2 和 VII10.
- [16] GERHARDT, P, 通用细菌学的方法手册, 1981.
- [17] MATHEWS, A. G. 无菌试验的最佳孵化条件, 1974, vol. 23, pp. 94-102.
- [18] MELTZER, L. L. 和 ORDAL, Z. J. 细菌溶素的热伤害和恢复, 1972, vol. 24, no. 6, p. 878-884.
- [19] ODLAUG, T. E. 未进行成品无菌试验的最终灭菌产品的无菌保证, 1984, vol. 38, no. 4, pp. 141-147.
- [20] PRINCE, H. N. 和 RUBINO, J. R. 生物负载动态:灭菌前和后器械上的微生物存活. 1984, pp. 47-53.
- [21] RUSSELL, A. D. 抗菌活动原理, 1991, 第4版, p. 27.
- [22] SHIRTZ, J. T. 无菌试验, 1987, pp. 35-37.
- [23] SOKOLSKI W. T. 和 CHIDESTY C. G. 基于石油的活菌计数改进方法, 53, 1964 pp. 103-107.
- [24] STRAKA, R. P. 和 STOKE, J. L. 通用稀释液对细菌的迅速破坏及其消除, 1957, vol. 5, p. 21.
- [25] 美国药典(USP), 1995, 第23版, pp. 1478-1488, 1705-1710 以及 1791.