

北京国医械华光认证有限公司组织编写

无菌医疗器械包装 制造与质量控制

闫 宁 郭新海 主编



苏州大学出版社
Soochow University Press

图书在版编目(CIP)数据

无菌医疗器械包装制造与质量控制 / 闫宁, 郭新海
主编. — 苏州: 苏州大学出版社, 2019.9
ISBN 978-7-5672-2932-7

I. ①无… II. ①闫… ②郭… III. ①医疗器械 – 无
菌技术 – 包装技术 – 质量控制 IV. ①TH77

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2019)第 176455 号

无菌医疗器械包装制造与质量控制

闫 宁 郭新海 主编

责任编辑 徐 来

苏州大学出版社出版发行
(地址: 苏州市十梓街1号 邮编: 215006)
常州市武进第三印刷有限公司印装
(地址: 常州市武进区湔里镇村前街 邮编: 213154)

开本 787 mm × 1 092 mm 1/16 印张 22 字数 495 千
2019 年 9 月第 1 版 2019 年 9 月第 1 次印刷
ISBN 978-7-5672-2932-7 定价: 75.00 元

若有印装错误, 本社负责调换
苏州大学出版社营销部 电话: 0512-67481020
苏州大学出版社网址 <http://www.sudapress.com>
苏州大学出版社邮箱 sdcbs@suda.edu.cn

《无菌医疗器械包装制造与质量控制》

编 委 会

主 编：闫 宁 郭新海

副主编：方 振 方天任 方菁巍

编 委：（按姓氏笔画排序）

方 振	方 袁	方天任	方菁巍
闫 宁	李荣伟	李朝晖	吴春明
宋龙富	陈 涛	张 博	胡昌明
施 睿	祝文威	秦 蕾	郭新海
黄鸿新	章美义		

主 审：张同成





前 言

无菌医疗器械包装是无菌医疗器械产品密不可分的组成部分，对于保障产品的安全性和有效性发挥着至关重要的作用。无菌医疗器械包装不同于一般工业产品的包装，需要符合无菌医疗器械包装标准和法规中有关安全有效的一系列专用要求。

首先是微生物屏障要求。无菌医疗器械包装必须具有防止微生物进入包装内的能力，为此要通过包装材料和密封接口处的微生物屏障特性构建无菌屏障系统（俗称初包装），确保无菌医疗器械包装自始至终保护产品并保持规定的无菌保证水平，最终实现能无菌使用无菌医疗器械产品的目标。其次是灭菌适应性要求。灭菌适应性是指包装材料和（或）系统能经受灭菌过程并使包装系统内达到灭菌所需条件的特性。通常应用的灭菌方式有环氧乙烷灭菌、湿热灭菌、辐射灭菌、过氧化氢等离子灭菌等。包装材料的性能应与无菌医疗器械产品确定的灭菌方式相适应，具有能够经受灭菌过程条件和环境变化的能力并实现包装内容物的灭菌有效性。再次是无菌医疗器械包装的安全性和相关性能要求。由于无菌屏障系统直接和无菌医疗器械产品组合在一起共同构建产品的安全性和有效性，所以无菌屏障系统包装材料要符合生物相容性、毒理学特性等安全性要求，并在与无菌医疗器械产品接触过程中不能发生化学反应，不能改变无菌医疗器械产品的性能和功能，以确保与被包装的无菌医疗器械产品的相容性。同时，包装材料要满足一系列物理和化学特性的要求，如耐用性要求、包装成型和密封过程要求、稳定性试验要求等。

无菌医疗器械包装上的信息要求包括需要向公众提供无菌医疗器械产品的使用说明、可追溯性、警示标识和相关信息，这些信息的内容和形式要符合法规要求。包装上的信息有助于无菌医疗器械产品和无菌医疗器械包装在运输、储存以及使用等过程中得到良好的维护和正确的使用，也有助于各相关方和社会各界的监督，以利于及时发现问题、解决问题，把风险控制可在接受水平。

无菌医疗器械包装由无菌屏障系统和保护性包装两部分组成。保护性包装是与无菌医疗器械产品非直接接触的外包装，用于保护无菌医疗器械产品和无菌屏障系统不受损





坏，如普遍使用的大中包装、包装盒、外包装箱等。对这类包装材料要有强度等要求，主要是对无菌医疗器械产品在运输、储存等过程中起到保护作用，确保无菌医疗器械产品和无菌屏障系统完好无损。

由此可见，无菌医疗器械包装不同于一般工业产品的包装，有着一系列关乎公众生命健康的法规和标准的专用要求，只有满足这些专用要求，才是合格的无菌医疗器械包装产品。

无菌医疗器械产业的发展推动了无菌医疗器械包装的技术进步和发展。20 世纪 90 年代，医疗器械产业界和政府监管部门不断总结无菌医疗器械包装的实践经验，依据科技进步和无菌医疗器械产品临床应用对包装不断增长的需求，凝聚各方智慧，开展无菌医疗器械包装标准与法规的研究和制修订工作并取得了积极成果。1997 年，国际标准化组织（ISO）发布了 ISO 11607：1997《最终灭菌医疗器械的包装》标准，并于 2003 年修订再次发布。与此同时，欧盟先后发布了 10 个《待灭菌医疗器械包装材料和系统》系列标准。经过多年的实践，2006 年 ISO 又发布了 ISO 11607-1：2006《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的要求》标准和 ISO 11607-2：2006《最终灭菌医疗器械的包装 第 2 部分：成型、密封和装配过程的确认要求》标准。此外，还有一系列与无菌医疗器械包装相关的标准和规范需要执行。这些标准的发布和实施对规范无菌医疗器械包装，提高无菌医疗器械包装的技术和管理水平，确保无菌医疗器械产品的安全有效起到了重要作用。

我国医疗器械监管部门历来重视无菌医疗器械包装，在《医疗器械注册管理办法》《医疗器械说明书和标签管理规定》《医疗器械生产质量管理规范》等法规中都对医疗器械包装提出了具体要求。医疗器械监管部门也十分重视无菌医疗器械包装标准的制修订工作，先后将国际标准化组织、欧盟等发布的有关无菌医疗器械包装标准等同采用并转化为国家标准或行业标准，进一步规范无菌医疗器械包装产业。随着医疗器械监管改革的深入和创新发展，加快形成企业自律、政府监管、社会协同、公众参与的医疗器械社会共治格局，建立符合中国特色的医疗器械监管科学体系，不断提高医疗器械监管的科学性、有效性，对进一步保障无菌医疗器械包装的安全有效，推动我国无菌医疗器械产业的快速发展有着深远的意义。

随着我国无菌医疗器械产业的发展，无菌医疗器械包装产业也在逐步成长壮大，取得了显著的进步和成绩。但在整体上，我国无菌医疗器械包装产业仍然处于起步阶段。一是提供包装材料和预成型无菌屏障系统的无菌医疗器械包装生产企业小、散、多的格局还未根本转变，有些企业起点不高，专业技术不强，资源设备投入不足，研发能力薄



弱,专业人才匮乏,核心竞争力差,不能满足无菌医疗器械产业迅速发展的需求。二是有些无菌医疗器械生产企业对无菌医疗器械包装的重要性认识不足,甚至还停留在混同于普通工业产品包装的观念上,质量管理人员对无菌医疗器械包装的技术标准知之不多,研究甚少,因此往往引发无菌医疗器械包装设计输入不完整、设计输出不全面、验证确认不到位、检测能力不匹配、质量管理跟不上等问题,很难符合无菌医疗器械包装相关标准的要求,导致无菌医疗器械包装风险的复杂性和不确定性,这是无菌医疗器械生产企业需要解决的重大课题。三是有些医疗机构对无菌医疗器械包装使用存在误区,资源投入不足,标准执行不力,质量管理薄弱,存在着错误使用甚至违规操作的倾向。因此,按照相关的法规和无菌医疗器械包装标准的要求,不断规范无菌医疗器械包装的临床使用是医疗机构面临的艰巨任务。

无菌医疗器械包装领域涉及材料学、物理、化学、微生物学、机械等诸多学科,无菌医疗器械包装又关乎公众生命安全与健康。因此,需要认真贯彻医疗器械法规,切实坚守安全底线;需要全面实施无菌医疗器械包装系列标准及相关标准,发挥标准的基础性、战略性、引领性的作用,切实提高无菌医疗器械包装的制造水平;需要培养专业人才,建设无菌医疗器械包装队伍,切实提升无菌医疗器械包装技术水平;需要加强无菌医疗器械包装生命周期的质量管理体系建设,坚持风险管理,切实提高无菌医疗器械包装的质量管理水平;需要无菌医疗器械包装领域的工作者、相关方及社会各界共同努力,不断学习,勇于实践,在实践中提高,在实践中创新,推动我国无菌医疗器械包装产业迈向中高端。目前,虽然国内从事无菌医疗器械包装生产的企业逐年增多,但是缺少专业的工程技术人员和检测人员。在未来的发展过程中,需要无菌医疗器械的从业人员将无菌包装和无菌产品紧密结合,并注重实践经验,促使我国无菌医疗器械包装产业有更大的改进和突破。

北京国医械华光认证有限公司牵头组织行业的专家和相关单位的专业技术人员编写了《无菌医疗器械包装制造与质量控制》一书,本书由闫宁、郭新海主编。在此对本书编委会成员的辛勤劳动表示衷心的感谢。

本书是为无菌医疗器械包装生产企业和无菌医疗器械产品的制造商编写的,系统阐述了有关无菌医疗器械包装相关方面的知识。书中各章节不是按照包装产品的分类方法,也不是按照有关包装标准的结构顺序,而是按照无菌医疗器械制造商的实际操作过程编排的。

本书可作为从事无菌医疗器械包装工作的工程技术人员、检验人员和相关管理人员的培训教材和参考书。





北京国医械华光认证有限公司于2018年元月在苏州组织召开了审稿会议，本书主编和部分编委会成员出席了会议。本书在编写与审稿过程中得到了相关方的大力支持，原国家食品药品监督管理总局医疗器械技术审评中心李耀华、原北京市食品药品监督管理局医疗器械技术审评中心王辉、原国家食品药品监督管理总局广州医疗器械质量监督检验中心暨全国消毒技术与设备标准化技术委员会胡昌明、原江苏省食品药品监督管理局医疗器械检验所秦黎、原苏州市食品药品监督管理局许正龙和汪娴、中国医疗器械行业协会外科植入物专委会聂洪鑫、中国医疗器械行业协会包装专委会秦蕾、中国科学院苏州生物医学工程技术研究所王廷宾、苏州大学医学部方菁巍、江苏理工学院医疗器械学院叶霞、安徽和美瑞包装材料有限公司余漠春、苏州方位无菌包装有限公司方振、上海建中医疗器材包装股份有限公司宋龙富、杭州中意自动化设备有限公司施睿、杜邦（中国）有限公司钱军、北京国医械华光认证有限公司李朝晖等领导、专家、企业代表出席了审稿会议并提出了修改意见。苏州大学张同成老师担负了本书的最终主审工作。国家药品监督管理局广州医疗器械质量监督检验中心黄鸿新、中国医药保健品进出口商会蔡天智、中国医疗器械行业协会医用高分子制品专业分会李未扬、四川大学华西医院黄浩，以及常州方孜袁医用包装有限公司、江苏苏云医疗器材有限公司、江苏康进医疗器材有限公司等单位在教材的编写过程中提出了相关的建议。北京国医械华光认证有限公司苏州分公司沈莉、于达慧等为教材的审稿会议组织以及编务工作付出了努力。在此，谨向各位领导、专家和代表，以及对本书的编写、修改、审稿、出版等工作给予大力支持的相关单位和个人表示衷心的感谢和崇高的敬意。

由于本书编者的知识和经验有限，错误之处在所难免，欢迎广大读者提出宝贵意见和建议。

北京国医械华光认证有限公司 陈志刚

2019年8月



目 录

Contents

第一章 无菌医疗器械包装概论	(1)
第一节 无菌医疗器械包装的发展	(1)
第二节 无菌医疗器械包装的基本要求	(3)
第二章 无菌医疗器械包装设计开发与风险评估	(9)
第一节 无菌医疗器械包装设计开发的基本要求	(9)
第二节 无菌医疗器械包装设计开发过程控制	(12)
第三节 无菌医疗器械包装的风险评估	(21)
第三章 无菌医疗器械包装材料的选择和验证	(36)
第一节 无菌医疗器械包装材料的种类	(36)
第二节 无菌医疗器械包装材料的验证	(39)
第三节 无菌医疗器械包装材料验证案例	(57)
第四章 无菌医疗器械包装质量管理统计学应用	(63)
第一节 原材料和产成品抽样检验统计学原理和应用	(63)
第二节 密封过程质量控制的统计学原理和应用	(78)
第五章 无菌医疗器械包装成型设备和过程确认	(98)
第一节 包装成型设备种类简介	(98)
第二节 平板式泡罩包装设备性能评价	(99)
第三节 包装过程设备的安装确认	(109)
第四节 包装过程设备的运行确认	(111)





第五节 包装过程设备的性能确认	(113)
第六节 包装系统的再确认	(118)
第六章 无菌医疗器械包装系统整体验证	(129)
第一节 无菌医疗器械包装系统验证方案	(129)
第二节 无菌医疗器械包装完整性的验证	(131)
第三节 无菌医疗器械包装与环境的适应性	(134)
第四节 保护性包装及运输、贮存验证	(136)
第五节 无菌医疗器械包装与标签系统的适应性	(146)
第六节 无菌医疗器械包装无菌有效期的验证	(147)
第七章 无菌医疗器械包装的检测试验	(152)
第一节 无菌医疗器械包装检测标准	(152)
第二节 无菌医疗器械包装加速老化试验方法	(156)
第三节 无菌医疗器械包装试验环境调节要求	(158)
第四节 包装材料微生物屏障性能评价试验	(161)
第五节 包装材料物理性能评价试验	(172)
第六节 包装材料化学性能评价试验	(212)
第七节 包装材料生物学性能评价试验	(222)
第八节 无菌屏障系统评价试验	(238)
第九节 包装系统稳定性评价试验	(252)
第十节 试验方法学的研究	(280)
第八章 医疗机构直接使用的无菌医疗器械包装	(281)
第一节 医疗机构直接使用的无菌医疗器械包装产品	(281)
第二节 相关包装产品的法规和监督要求	(284)
第三节 医疗机构消毒中心直接使用的包装系统	(291)
第四节 医疗机构直接使用的无菌医疗器械包装与灭菌过程的相容性 ...	(315)
第五节 医疗机构直接使用的无菌医疗器械包装成型过程确认	(319)
第六节 医疗机构直接使用的无菌医疗器械包装系统统计学验证	(337)
参考文献	(340)



第一章

无菌医疗器械包装概论

选择无菌医疗器械包装材料和包装形式是控制和保证产品质量的一项重要工作，无菌医疗器械包装的目标是能进行灭菌、使用前提供无菌保护并保持无菌水平。无菌医疗器械产品的包装是一个非常重要的特殊过程，由于不同医疗器械产品的具体特性、预期的灭菌方法、预期用途、失效日期、运输和贮存等都会对包装系统和材料的选择带来影响，在为无菌医疗器械选择合适的包装材料时，要认真分析无菌屏障系统诸多方面的因素，涵盖与灭菌过程的相容性、包装运输和处理过程中的适宜性、无菌屏障的特性以及与器械最终用途相关的问题。

第一节 无菌医疗器械包装的发展

随着无菌医疗器械行业的快速发展，世界各国都对产品的包装提出了相关要求，美国、欧盟、ISO 等国际标准化组织也相继制定了一系列标准，其目的就是要加强对无菌产品的控制，以确保无菌医疗器械的安全有效。

一、国内外相关标准

美国 1950 年成立的软包装协会是由软包装制造者和供应者组成的国家贸易协会，该行业生产的包装用于食品、保健品的包装，以及由纸张、薄膜、铝箔材料等组成的工业产品。1994 年，软包装协会灭菌包装制造者理事会成立，定期发布包装标准和试验方法。

1997 年，ISO/TC 198（卫生保健灭菌技术委员会）制定了 ISO 11607：1997《最终灭菌医疗器械的包装》标准，用于包装后的灭菌医疗器械包装。

欧洲标准 EN 868 是由欧洲委员会和欧洲自由贸易协会授权 CEN/TC 102（欧洲标准委员会）“供医用的灭菌器材”技术委员会编制的，于 1997 年 2 月起先后发布了下列标准：

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》。

EN 868-2《待灭菌医疗器械包装材料和系统 第 2 部分：灭菌包裹材料 要求和试验方法》。

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 中的规



定)、组合袋、卷材 (EN 868-5 中的规定) 生产用纸 要求和试验方法》。

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》。

EN 868-5 《待灭菌医疗器械包装材料和系统 第 5 部分: 纸与塑料膜组合的热封和自封袋及卷材 要求和试验方法》。

EN 868-6 《待灭菌医疗器械包装材料和系统 第 6 部分: 环氧乙烷或辐射灭菌医用包装的生产用纸 要求和试验方法》。

EN 868-7 《待灭菌医疗器械包装材料和系统 第 7 部分: 环氧乙烷或辐射灭菌热封式医用包装的生产用涂胶纸 要求和试验方法》。

EN 868-8 《待灭菌医疗器械包装材料和系统 第 8 部分: 蒸汽灭菌器用重复性使用灭菌容器 要求和试验方法》。

EN 868-9 《待灭菌医疗器械包装材料和系统 第 9 部分: 热封袋、卷材和盖材的生产用无涂胶聚烯烃非织造布材料 要求和试验方法》。

EN 868-10 《待灭菌医疗器械包装材料和系统 第 10 部分: 热封袋、卷材和盖材的生产用涂胶聚烯烃非织造布材料 要求和试验方法》。

自 1992 年以来, 欧洲标准委员会 (CEN) 和国际标准化组织 (ISO) 就开始致力于制定全球统一灭菌包装的标准工作。2003 年发布的 ISO 11607 第二版正是朝着这一方向努力的结果。ISO 11607 第二版中特别标注了和 EN 868 标准不同的部分, 以便于使用者清楚了解二者存在的差异, 为全球统一采用 ISO 11607 标准打下了基础。2006 年上半年发布的新版 ISO 11607-1 和 ISO 11607-2 实现了 ISO 和 CEN 标准的统一, 同时废止了 EN 868-1, 保留了 EN 868-2 至 EN 868-10 的部分, 并对其进行了部分修改, 可用一个或多个方法来证实符合 ISO 11607-1 中规定的一个或多个要求, 为各种包装材料和预成型无菌屏障系统的确定提供了指导。目前, 该标准已经被美国、欧洲和其他国家或地区广泛采用。

我国已将 ISO 11607: 2003 《最终灭菌医疗器械的包装》等同采用, 且转化为国家标准, 并于 2005 年 1 月 24 日发布了 GB/T 19633—2005 《最终灭菌医疗器械的包装》标准, 2005 年 5 月 1 日正式实施。目前, ISO 11607-1: 2006 《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的要求》、ISO 11607-2: 2006 《最终灭菌医疗器械的包装 第 2 部分: 成型、密封和装配过程的确认要求》已等同采用并转化为国家标准, 并于 2015 年发布。2009—2011 年, 我国将 ASTM F 系列标准转化为国家医药行业标准 YY/T 0681, 将 EN 868-2 至 EN 868-10 标准也等同采用并转化为国家医药行业标准。这些标准的转化和应用, 为提高我国无菌医疗器械包装技术水平和管理水平, 进一步推动无菌医疗器械产品的创新发展以及无菌包装的规范化起到了十分重要的作用。

二、包装过程控制的重要性

为确保无菌医疗器械产品的安全性和有效性, 必须要对包装过程加以严格的控制。因此, 制造商应按照 ISO 11607 《最终灭菌医疗器械的包装》标准对包装过程进行确认。ISO 11607 标准考虑了材料范围、医疗器械、包装系统设计和灭菌方法等因素, 规定了



预期用于无菌医疗器械包装系统的材料、预成型系统的基本要求。ISO 11607 标准与 EN 868-1 标准协调后规定了所有包装材料的通用要求，EN 868-2 至 EN 868-10 规定了常用包装材料的专用要求。这两类标准基本满足欧盟医疗器械指令的相关要求。

无菌医疗器械包装为产品提供了一个无菌屏障系统，是无菌医疗器械产品安全的基本保证。世界上许多国家或地区把销往医疗机构、用于内部灭菌预成型的无菌屏障系统也视为医疗器械。各国政府行政管理机构和医疗器械制造商之所以将无菌屏障系统视为医疗器械的一个附件或一个组件，也正是因为充分认识到了无菌屏障系统的重要性。

无菌医疗器械包装系统材料的选择受如图 1-1 所示相互关系的影响。

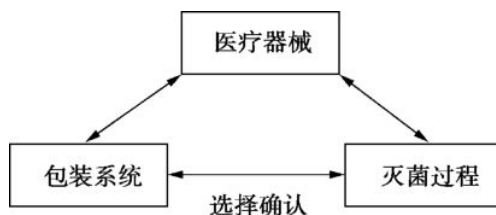


图 1-1 影响无菌医疗器械包装系统材料选择的相互关系

无菌医疗器械包装系统材料的选择会直接影响器械的保护、灭菌效果、无菌保持、无菌打开和使用等诸多方面，是非常重要的一项工作，应至少从以下 10 个方面考虑：

- (1) 微生物屏障。
- (2) 生物相容性和毒理学特性。
- (3) 物理和化学特性。
- (4) 与预期灭菌过程的适应性。
- (5) 与包裹或密封过程的适应性。
- (6) 灭菌前产品的货架寿命。
- (7) 灭菌后无菌屏障系统的无菌有效期。
- (8) 运输和贮存。
- (9) 与被包装的器械的相容性。
- (10) 与标签系统的适应性。

第二节 无菌医疗器械包装的基本要求

无菌医疗器械产品，其质量受诸多因素影响。如果内外包装材料不符合标准要求，或生产环境、储存运输、使用发放等过程受到污染、混杂、变质、损坏、错发等，都会直接影响产品质量。因此，与产品直接接触的内包装材料、容器等必须无毒，不得与产品发生化学作用，不得发生碎屑脱落，制造过程中不得被污染，且适合于产品的包装、密封和适宜的灭菌过程。与产品非直接接触的外包装材料，如大、中包装袋、包装盒及外包装箱等，必须要有一定的强度，不但要满足适宜的灭菌过程，还要适合于产品的运输、贮存和保管。





一、无菌产品包装的基本要求

我国无菌医疗器械产业从无到有历时三十多年，已发展成为具有相当规模的产业链。由于发展速度过快，部分企业的知识和技术的积累跟不上行业发展，专业人才更是甚少，医疗器械生产厂家和医疗机构对包装材料的认识和重视程度也不高，主要表现在：

(1) 产品的前期设计开发没有与包装设计同时展开，延误项目周期。

(2) 在产品设计开发过程中没有考虑到包装材质的限制，导致在后续生产过程中很容易发生包装密封失败，或后期采用环氧乙烷灭菌后导致环氧乙烷残留量不合格。

(3) 缺乏对包装系统的验证，导致在运输过程中出现包装破损，甚至无菌屏障功能被破坏，产品不合格。

为确保无菌医疗器械产品的安全性和有效性，制造商必须对与产品直接接触的包装材料的生物相容性、预成型无菌屏障系统的完整性、初包装封口的密封性、包装形式、包装标识以及运输方法等进行确认，以保证产品在规定的有效期内和使用前保持其完整性。

1. 无菌医疗器械产品包装应具有的两个基本功能

(1) 保护产品。

(2) 保持产品的无菌状态。

无菌医疗器械包装材料的选择、包装设计、过程验证、包装试验等活动都是围绕这两个基本功能而展开的。

在建立无菌屏障系统的过程中，所用材料的微生物屏障特性和包装的完好性对产品的安全性十分重要。

2. 无菌医疗器械产品包装的基本要求

(1) 无菌医疗器械产品的包装应满足以下三个基本要求：

① 与灭菌过程的适应性。

② 与运输过程的适应性。

③ 在产品的货架寿命周期内能够阻隔微生物的进入。

(2) 无菌医疗器械产品常用的包装与灭菌过程的适应性选择。

无菌医疗器械常用的灭菌方法有以下几种：

① 环氧乙烷（EO）灭菌。采用环氧乙烷灭菌时，因内包装中有残留气体，包装材料必须要有良好的透气性能，一般采用多孔性材料。材料的耐热性能承受的介质温度应为 30℃～70℃，并与其他多种材料具有良好的相容性。同时要关注过度灭菌会导致包装损坏。

② 辐射（ γ 射线、电子束等）灭菌。进行辐射灭菌时通常用钴-60 作为辐照源。灭菌机理主要是通过 γ 射线的穿透，毁灭微生物的 DNA，以达到灭菌的效果。因为 γ 射线可以穿透多种材料，所以包装材料可不要求有良好的透气性。另外，在辐射过程中可能会破坏包装材料性能（尤其是聚丙烯材料），还有可能改变 PVC 类材料的外观性状。因此，在选择此灭菌方法时应关注这些相关因素。



③ 湿热灭菌（蒸汽灭菌）。采用湿热灭菌时，包装和产品等有关材料必须为多孔透析状且具备耐热、耐潮湿和耐高温特性。灭菌温度一般为 $121\text{ }^{\circ}\text{C} \sim 134\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，视灭菌周期长短，最高温度可达 $140\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。湿热灭菌大多为医院或医疗诊所采用。

二、无菌医疗器械的包装设计

无菌医疗器械包装系统的设计应结合产品的具体结构形式、性能要求、灭菌方法以及国家或地区行政法规等相关要求。无菌屏障系统应能进行灭菌并与所选用的灭菌方法、灭菌过程相适应，应能提供无菌保护并保持无菌屏障系统的完好性，应确保内装物在使用前或有效期内保持其无菌水平，应确保在特定的使用条件下将对使用者或患者所造成的安全性危害降至最低。无菌医疗器械制造商应验证产品的最终包装在销售、贮存、处理及老化全过程中只要包装未损坏或未打开，在制造商规定的储存条件下，其包装的完整性能达到无菌医疗器械要求的贮存期限。

无菌医疗器械包装系统的设计和开发应考虑以下因素，包括但不限于：

- (1) 法律法规和顾客的要求。
- (2) 产品的质量和结构。
- (3) 锐边和凸出物的存在。
- (4) 物理和其他保护的需要。
- (5) 产品对特定风险的敏感性，如辐射、湿度、机械振动、静电等。
- (6) 每个包装系统中产品的数量。
- (7) 包装标签的要求。
- (8) 环境限制。
- (9) 产品有效性的限制。
- (10) 运输和贮存环境。
- (11) 灭菌适宜性和残留物。

无菌医疗器械包装系统的设计应有形成文件的设计和开发控制程序。设计开发过程的结果应形成记录、文件，并在产品放行前得到批准。包装材料、预成型无菌屏障系统或无菌屏障系统随附的信息应符合国家法规或产品进入市场必须提供的相关信息要求。

三、无菌医疗器械包装过程确认

预成型无菌屏障系统和无菌屏障系统制造过程应得到确认。过程确认是通过获取、记录和分析所需的结果，证明某个过程能一贯持续生产出符合预先确定的技术规范要求的程度。这些过程包括安装确认、运行确认和性能确认。ISO 11607-2《最终灭菌医疗器械的包装 第2部分：成型、密封和装配过程的确认要求》标准给出了相关确认的指南，无菌医疗器械制造商可参照该标准的要求进行包装确认。

1. 安装确认（IQ）

安装确认（IQ）是获取设备按其技术规范提供并安装的证据且形成文件的过程。安装确认过程应考虑：





- (1) 设备试验特点。
- (2) 安装条件，如布线、效用、功能等。
- (3) 设备安全性。
- (4) 设备在标称的设计参数下运行。
- (5) 随附的文件、印刷品、图纸或手册。
- (6) 配件清单。
- (7) 软件确认。
- (8) 环境条件，如洁净度、温度和湿度。
- (9) 形成文件的对操作者的培训要求。
- (10) 操作手册和程序。

安装确认过程中应规定关键过程参数，并对关键过程参数进行控制和监视。设备报警和警示系统、正常或故障停机应在关键过程参数超出预先确定的事件中得到验证。对关键过程进行控制的监视仪器、传感器、显示器、控制器等应建立校准或检定计划，并经过校准后使用，校准宜在性能确认前和确认后进行。对于包装设备中已安装的程序逻辑控制、数据采集、检验系统等软件的应用，要进行功能试验，以验证软件、硬件，特别是界面是否有正确的功能输出。安装确认过程应经过核查，如输入正确和不正确的数据、模拟输入电压的降低，以测定数据或记录的有效性、可靠性、一致性、精确性和可追溯性。另外，应建立书面的设备维护保养计划，保持相关的维护保养记录。

2. 运行确认 (OQ)

运行确认 (OQ) 应对过程运行参数在上、下极限参数范围条件下进行所有预期生产条件的挑战性试验，以确保能够稳定地生产满足规定要求的预成型无菌屏障系统和无菌屏障系统。运行确认时应考虑以下质量特性：

- (1) 对于成型和组装：
 - ① 完全形成/装配成无菌屏障系统。
 - ② 产品适于装入该无菌屏障系统。
 - ③ 满足基本的尺寸。
- (2) 对于密封：
 - ① 规定密封宽度的完整密封。
 - ② 通道或开封。
 - ③ 穿孔或撕开。
 - ④ 材料分层或分离。

注：密封宽度技术规范的示例见 EN 868-5 标准。

- (3) 对于其他闭合系统：
 - ① 连续闭合。
 - ② 穿孔或撕开。
 - ③ 材料分层或分离。

3. 性能确认 (PQ)

性能确认 (PQ) 应证实该过程在规定的操作条件下能持续生产可接受的预成型无



菌屏障系统和无菌屏障系统。

(1) 性能确认应包括:

- ① 实际或模拟的产品。
- ② 运行确认中确定的过程参数。
- ③ 产品包装要求的验证。
- ④ 过程控制和能力的保证。
- ⑤ 过程重复性和重现性。

(2) 性能确认中对过程的挑战性试验应包括生产过程中可能发生的和预期遇到的各种状况,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、多次传送等。挑战性试验过程应至少包括三组模拟生产运行,用适宜的统计技术来证实一个运行过程中的变异性和多个运行过程间的重现性。在正常情况下,一个模拟生产运行的周期应能说明过程的变化状态,这些变化包括机械平衡、间断和传送变化、正常开机和停机、包装材料的批间差异。

性能确认过程应得到控制并能持续生产出符合预定要求的产品,应建立性能确认过程中成型、密封和组装操作的形成文件的程序和技术规范,并监视、记录这些基本过程的变化情况。包装过程确认应依次按安装确认(IQ)、运行确认(OQ)、性能确认(PQ)顺序进行。

四、无菌医疗器械产品货架周期

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 ISO 11607-1 标准的要求,实时老化试验和加速老化试验宜同时开始。因此,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时老化试验前后的对比,比对的性能至少应包括微生物屏障性能、力学性能、封口强度、完好性等指标。老化前后各项性能的数值应在标准规定的范围内,差值最好不大于 15% (仅供参考)。加速老化验证可使制造商的产品快速上市,但制造商必须同时进行实时老化试验,待自然放置的样品达到规定的有效期时,进行各种性能的比对,从而最终确定产品有效期。产品有效期是指该产品可以使用的期限,与无菌有效期是两个概念。灭菌后的无菌有效期除了和材料的自身性能有关外,还与封口、打包、搬运、储存等密切相关,特别是储存环境的重要性甚至大于材料本身性能。因此,对于灭菌后的无菌有效期应进行验证,并形成文件和规范。

五、无菌医疗器械包装运输和贮存

无菌包装材料和预成型无菌屏障系统在运输和贮存过程中应采用适宜的包装,为保持其性能提供必要的保护,确保其性能保持在规定限度内的条件下运输和贮存。

无菌医疗器械应存放在清洁、通风、干燥的环境中。贮存的温度、湿度条件应满足产品预期用途。在日常贮存中,产品应存放在干净的橱柜内或存放架上,存放架(柜)必须离地面 20 ~ 25 cm,距天花板 50 cm,距墙面 5 ~ 10 cm,并根据物品不同分类放置。存放位置应相对固定,产品标识要清晰,并按无菌有效期进行排列:从上到下、从





左到右、从前到后，严禁过期。

六、无菌医疗器械包装与标签系统的适应性

无菌医疗器械包装标签系统应在使用前保持完整和清晰；在规定的灭菌过程和循环过程中，包装标签系统与包装材料和无菌屏障系统应相适应，且不得对灭菌过程造成不良影响；灭菌过程不应油墨产生影响，或其自身不能达到有效寿命；印刷和书写的油墨不应向器械上迁移或与包装材料和（或）系统产生反应，从而影响包装材料和（或）系统的有效性。