北京市医疗器械无菌包装封口过程确认

检查要点指南（2023版）

无菌包装也叫无菌屏障系统，其封口过程直接影响到医疗器械的保护、无菌保持、无菌打开和使用等诸多方面，是一个非常重要的特殊过程。本检查要点指南旨在帮助北京市医疗器械监管人员增强对医疗器械无菌包装的封口过程的认知和把握，指导全市医疗器械监管人员对医疗器械无菌包装封口过程控制水平的监督检查工作。同时，为医疗器械注册人、备案人、受托生产企业（以下简称“生产企业”）在无菌包装封口环节的管理要求提供参考和依据，规范无菌包装封口过程确认工作，保障无菌医疗器械产品的质量。

本指南中涉及或引用的国家相关法律、法规、规章、标准、检查指南等发生内容或效力变化时，要以当时执行的最新版为准。必要时，北京市药品监督管理局应重新研究修订，以确保本指南持续符合要求。

一、适用范围

本指南仅限于无菌包装封口确认的部分，并未包含无菌包装材料微生物屏障、灭菌过程、标签适应性、存储和运输适应性等相关的其他验证内容。

本检查指南可作为北京市药品监督管理局组织、实施医疗器械注册质量管理体系现场核查、医疗器械生产许可现场核查、医疗器械生产监督检查等涉及无菌包装封口过程确认检查的参考资料。

二、无菌包装封口过程确认

无菌包装封口过程确认的目的是通过一系列试验和文件记录，证实可以持续提供可被接受的无菌包装封口过程。

进行无菌包装封口过程确认，首先应组建一个过程确认小组以确保过程确认工作的进行。确认小组的成员一般来自研发、生产、质量控制、采购等部门的工作人员。确认小组应制定过程确认方案并按照方案完成过程确认工作。

无菌包装封口过程确认应至少按顺序包括安装确认、运行确认和性能确认。

（一）安装确认（IQ）

安装确认用来证明设备已被正确安装和计量，保证设备可以保持关键过程受控。一般情况下，安装确认考虑的方面至少应包括：

1.设备设计特点；

2.安装条件，如布线、效用、功能、工作电源等；

3.安全性；

4.设备的标称运行参数；

5.随附的文件、印刷品、图纸和说明书等；

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.形成文件的操作者培训；

10.操作手册和程序，如包装封口设备操作规程。

应规定关键过程参数，如加热温度、冷却温度、封口速度、压力、预热时间等，这些关键过程参数应得到控制和监视，当超出预先确定的限值时应有报警和警示系统或停机。关键过程仪器、传感器、显示器、控制器等应经过校准并有校准时间表。

应有书面的维护保养和清洗时间表。

如有软件系统，其应用也应得到确认，确保其预期功能。具体参见GB/T 19633.2-2015 中5.2.7。

（二）运行确认（OQ）

运行确认（OQ）是获取安装后的设备按运行程序使用时，其运行是在预期确定的限度内的证据，并形成文件的过程。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无菌屏障系统（封口效果）。应在上、下极限参数下生产无菌屏障系统，并应满足预先规定的要求。对于密封应考虑以下要求：

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YY/T 0689.5-2009中4.3.2。

一般应根据具体的无菌包装材料和封口设备，识别关键过程参数并确定各过程参数的特性曲线，如加热温度、冷却温度、压力、封口速度、预热时间等；建议利用高一级精度的设备对以上参数的特性曲线进行确认；对于供应商提供极限参数或根据经验推知极限参数的，应在过程的极限参数及中心值（如：温度上下限及中心值）三个条件下进行包装的试生产；对于未知极限参数的，应通过不同的过程参数组合试验（可以使用正交法确定过程参数组合），直到找到适宜过程参数、可接受的上限过程条件与下限过程条件。在过程的极限参数及中心值（如：温度上下限及中心值）三个条件下进行包装的试生产；每组过程参数一般应至少试验10个。可以使用不包含器械的无菌包装。应至少考虑无菌包装灭菌前后完好性和密封两方面的性能。

（三）性能确认（PQ）

性能确认（PQ）是获取安装后并按运行程序运行过的设备持续按预先确定的参数运行，从而生产出符合其技术规范的产品。性能确认应证实该过程在规定的操作条件下能持续生产可接受的无菌屏障系统。性能确认应包括：

1.应使用带有实际产品或模拟替代物的医疗器械包装；

2.运行确认中确定的过程参数；

3.产品包装要求的验证，应至少考虑密封完整性、密封强度等方面的要求（见附件1，对于本身具有透气性的材料，不要求胀破/蠕变压力试验），且应在灭菌前和灭菌后分别测试；

4.过程控制和能力的保证；

5.过程重复性和再现性。

对过程的挑战应包括生产过程中预期遇到的各种情况，可包括但不限于：机器设置和程序变更，程序启动和重启，电力故障和波动，以及多班组（如适用）等。

挑战过程应至少包括三组生产运行，用适宜的抽样来证实一个运行中的变异性和各运行间的再现性。一个生产运行的周期应能说明过程的变化。

注：这些变量包括但不限于：机器预热，故障停机和班组更换，正常开机和停机，以及材料的批间差等。更多要求可参考GB/T19633.2最终灭菌医疗器械包装 第2部分“成形、密封和装配过程的确认的要求”中相关内容。

（四）过程更改和再确认

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状态、安全性或有效性带来影响时，应对过程进行再确认。下列改变会对已确认的过程带来影响：

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.质量或过程控制显示有下降的趋势。

应对再确认的必要性进行评价并形成文件，如果不需要对原来所有方面重新进行确认，再确认时可以仅就需要再确认的方面进行确认。如对于一台新购买的设备，应重新进行安装确认，运行确认和性能确认均可以借鉴已有的数据；对于无菌包装材料发生变更的，可以不再进行安装确认，但应重新进行运行确认和性能确认；对于一定周期后进行重新确认的，可以不再进行安装确认和运行确认，但应重新进行性能确认，性能确认达不到要求时应重新做运行确认和性能确认。由于很多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。

当有充分的积累数据可供使用时，可以采用回顾性验证，开展回顾性验证应具备若干必要条件，这些条件包括：有足够连续批次合格数据；有以数值表示的检验结果，检验结果可以进行统计分析，检验方法经过验证；有完整的生产批记录，记录中工艺条件记录明确且有关于偏差的分析说明；有关生产控制过程是标准化的，并一直处于受控状态，如温度、压力、时间等。

如果这些数据只是记录合格或不合格或者未记录必要的过程数据，那么这些数据不宜作为过程确认的依据。

三、应形成的文件

1.证实符合上述要求应形成文件。

2.所有文件应保留一个规定的时间。保留期应考虑的因素有法规要求，医疗器械或灭菌屏障系统的有效期和可追溯性。

3.符合要求的文件包括但不限于性能数据、技术规范、使用确认过的试验方法进行试验的实验结果和方案，以及安装确认、运行确认和性能确认的结果等。

4.确认、过程控制或其他质量决定过程的电子记录、电子签名和电子记录的手写签名应真实可靠。

附件：1.无菌包装封口性能测试项目

2.无菌包装材料选择应考虑的因素

3.术语和定义

4.参考依据

附件1

无菌包装封口性能测试项目

一、无菌包装完好性的目力检测

可参考的标准：YY/T 0681.11-2014 无菌医疗器械包装试验方法 第11部分 目力检测医用包装密封完整性。

常见的可能出现的密封外观特征：

（一）未密封区，当包装未形成热封或已形成密封但随后又分离时就形成未密封区；

（二）非均态或欠封区，发生在因过程参数不正确，尽管形成了密封但无适宜的强度时或由于密封参数的变化过大可能引起密封出现斑点和斑纹；

（三）过封区，由于密封参数过载可能引起过度密封，使包装组件发生熔化进而变脆，从而容易开裂；

（四）窄封，包装在密封模中的位置不正，两个材料偏斜，产品鼓胀，裁切过程中发生偏斜等这些在密封过程中有可能发生的情况产生窄封；

（五）通道，当一个未密封路径穿越整个预期的密封宽度时便形成通道；

（六）起皱/破裂，发生在形成密封之后因加工处理包装而引起，一般发生在软性基质材料上；

（七）折叠，材料在形成密封前已经被折叠；

（八）撕裂/针孔，一般发生在基质材料上，如果目力检验不足以确定其可接受性，需进一步评价。（同运行确认OQ中“穿孔或撕裂”）

二、密封性

应用物理试验来证实密封的不渗透性、最小密封强度。

（一）拉伸密封强度试验

可参考的标准： YY/T 0681.2-2010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；YY/T 0698.5-2009 最终灭菌医疗器械包装材料 第5部分：透气材料与塑料膜组成的可密封组合袋和卷材 要求和试验方法。

该试验通过拉伸测试一段密封部分来测量包装密封的强度。该法不能用来测量接合处的连续性或其他密封性能，只能测量两材料间密封的撕开力。

（二）胀破/蠕变试验

可参考的标准：YY/T 0681.3-2010 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；YY/T 0681.9-2011 无菌医疗器械包装试验方法 第9部分：约束板内部气压法软包装密封胀破试验。

胀破试验是对包装内部逐渐加压，直至包装破坏；蠕变试验是施加一个规定的压力并保持规定的时间或直至包装破坏。

注：拉伸强度试验和胀破/蠕变试验，它们是两个独立的试验，就包装密封强度而言，两项试验所得出的结果具有完全不同的含义。

（三）染色渗透试验

可参考的标准：YY/T 0681.4-2021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。

该方法使用染色液来检测包装密封边缘的泄漏，当染色液和包装密封位置接触一段时间后，目测检查染色液穿透情况。

附件2

无菌包装材料选择应考虑的因素

医疗器械的无菌包装直接接触产品，是医疗器械产品的重要组成部分，可对其进行灭菌，可进行无菌操作（如洁净开启），能提供可接受的微生物阻隔性能，灭菌前后能对产品进行保护并且灭菌后能在一定期限内（标注的有效期）维持系统内部无菌环境。因此，无菌包装材料的选择和封口过程直接影响到医疗器械的保护、灭菌效果、无菌保持、无菌打开和使用等诸多方面。

选择何种无菌包装材料时，一般应考虑以下几个方面的因素：温度范围，压力范围，湿度范围，上述三项的最大变化速率（必要时），暴露于阳光或紫外光，洁净度，生物负载，静电传导性。

无菌包装材料应评价下列特性：

（一）微生物屏障；

（二）生物相容性和毒理学特性；

（三）物理和化学特性；

（四）与成型和密封过程的适应性；

（五）与预期灭菌过程的适应性；（见GB/T 19633.1-2015最终灭菌医疗器械包装 第1部分 材料、无菌屏障系统和包装系统的要求中5.3）

（六）灭菌前和灭菌后的贮存寿命；

（七）与运输、储存的适应性；

（八）无菌医疗器械产品的有效期。

更多具体要求参见GB/T 19633.1-2015最终灭菌医疗器械包装 第1部分 材料、无菌屏障系统和包装系统的要求第5章。

附件3

术语和定义

（一）无菌屏障系统（GB/T 19633.1-2015，GB/T 19633.2-2015）

防止微生物进入并能使产品在使用地点无菌取用的最小包装。

（二）微生物屏障（GB/T 19633.1-2015）

无菌屏障系统在规定条件下防止微生物进入的能力。

（三）密封（GB/T 19633.1-2015）

表面接合到一起的结果。

注：例如，用粘合剂或热熔法将表面连接在一起。

（四）密封完整性（GB/T 19633.1-2015）

在规定条件下密封确保防止微生物进入的特性。

（五）密封强度（GB/T 19633.1-2015）

密封的机械强度。

（六）重复性（GB/T 19633.1-2015，GB/T 19633.2-2015）

在相同的测量条件下进行测量时，同一特定被测量的连续测量结果之间的一致性的程度。

注：这些条件称之为重复性条件。重复性条件可以包括：同一测量程序，同一观察者，同一条件下使用同一测量仪器，同一地点，短期内的重复。重复性可以用离散特新来定量表征。

（七）再现性（GB/T 19633.1-2015，GB/T 19633.2-2015）

在改变了测量条件下进行测量（计量）时，同一特定被测量的测量结果之间的一致性的程度。

注：要能有效地表述再现性，需要对改变的条件加以规范。改变的条件可以包括：测量原理，测量方法，观察者，测量仪器，基准，地点，使用条件，时间。再现性可以用结果的离散特性来定量表征。

（八）确认（GB/T 19633.1-2015，GB/T 19633.2-2015）

通过获取、记录和解释所需的结果，来证明某个过程能持续生产出符合预定规范的产品的形成文件的程序。

附件4

参考依据

1.《最终灭菌医疗器械包装 第1部分：材料、无菌屏障系统和包装系统的要求》（GB/T 19633.1-2015）

2.《最终灭菌医疗器械包装 第2部分：成形、密封和装配过程的确认的要求》（GB/T 19633.2-2015）

3.《关于发布医疗器械生产质量管理规范的公告》（原国家食品药品监督管理总局公告2014年第64号）

4.《关于发布医疗器械生产质量管理规范附录无菌医疗器械的公告》（原国家食品药品监督管理总局公告2015年第101号）

5.《关于发布医疗器械生产质量管理规范附录植入性医疗器械的公告》（原国家食品药品监督管理总局公告2015年第102号）