

ICS 号
中国标准文献分类号

团 体 标 准

T/CSBME XXXX-201X

外科植入物—骨科植入物的清洁度—通用 要求

Implants for surgery — Cleanliness of orthopedic implants — General
requirements

ISO 19227:2018 (E)

征求意见稿

XXXX-XX-XX 发布

XXXX-XX-XX 实施

中国生物医学工程学会 发布

目 次

前 言.....	II
引 言.....	III
1 范围.....	1
2 规范性引用文件.....	1
3 术语和定义.....	1
4 通用要求.....	3
5 清洁度评估：测试方法和末道清洁后的清洁度接受标准.....	6
6 持续过程确认.....	8
7 文件.....	9
附录 A （资料性附录） 清洁工艺中潜在的危害来源.....	10
附录 B （资料性附录） 清洁工艺设计、确认和风险管理的关系.....	11
附录 C （资料性附录） 清洁确认、生物学评价和灭菌确认的关系.....	12
参 考 文 献.....	13

前 言

本标准按照GB/T1.1-2009给出的规则起草。

本标准等同采用ISO 19227:2018(E)《外科植入物—骨科植入物的清洁度—通用要求》(Implants for surgery—Cleanliness of orthopedic implants—General requirements)。

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。

本标准由中国生物医学工程学会医疗器械标准工作委员会归口。

本标准主要起草单位：

本标准主要起草人：

引 言

骨科植入物的清洁是实现其生物相容性以及为灭菌工艺所控制生物负载的关键步骤。

骨科植入物的安全应用与它们的构成材料有关，但污染物也可以通过其表面进行释放或驻留。清洁度是保证植入物生物相容性的关键因素。在适当的情况下，清洁是去除前序制造步骤中所产生污染物的重要步骤。然而，清洁方法不应与材料相互影响，且不能损坏植入物的生物相容性和性能。除此之外，除非已经证明清洁剂不会损害植入物的生物相容性和性能，否则应该有效的去除清洁剂。因此，清洁工艺确认是与GB/T 16886.1中的植入物生物学评价相互关联的。

骨科植入物可以在无菌或非无菌的状态下交付。在这两种情况下，制造商都有责任对植入物提供清洁来去除制造污染物。

清洁确认的目的是为了证明清洁工艺的有效性，以减少物理、化学和微生物污染物使之低于规定水平。清洁方法的评估和确认是一项困难的任務，需要拥有详尽的骨科植入物制造过程的知识来识别潜在的污染物和清洁工艺、植入材料与环境之间潜在的相互作用（例如，环境和植入物的清洁处理以及后续包装会影响植入物的清洁度）。

作为末道清洁的替代品，植入物的清洁度可以通过在清洁的环境里生产和清洁工艺来控制。在这种情况下，可能不需要在包装前对植入物进行清洁，但本标准中定义的安全要求可能适用。

外科植入物—骨科植入物的清洁度—通用要求

1 范围

本标准基于风险管理的方法，规定了骨科植入物（以下简称为植入物）清洁度、以及用于清洁工艺确认和过程控制的测试方法的要求。

本标准未规定包装以及灭菌的要求，它们被其它国际标准所涵盖。

本标准适用于过程清洁和末道清洁。

本标准不适用于液体以及气体的植入物。

本标准不适用于用户执行的清洁过程或用户的职责。

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，仅所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。

ISO 9377-2 水质 烃油指数 第2部分：使用溶剂提取和气相色谱法（Water quality—Determination of hydrocarbon oil index—Part 2: Method using solvent extraction and gas chromatography）

ISO 10993-1 医疗器械生物学评价 第1部分：风险管理过程中的评价与试验（Biological evaluation of medical devices—Part 1: Evaluation and testing within a risk management system）

ISO 10993-5 医疗器械生物学评价 第5部分：体外细胞毒性试验（Biological evaluation of medical devices—Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity）

ISO 11737-1 医疗器械的灭菌 微生物方法 第1部分：产品上微生物总数的估计（Sterilization of medical devices—Microbiological methods—Part 1: Determination of a population of microorganisms on products）

ASTM D7066-04 用红外测定法测定三氟氯乙烯（s-316）可回收石油和润滑油及非极性材料的二聚物/三聚物的标准试验方法（Standard Test Method for dimer/trimer of chlorotrifluoroethylene (S-316) Recoverable Oil and Grease and Nonpolar Material by Infrared Determination）

3 术语和定义

3.1

清洁 cleaning

使用机械的、物理和/或化学方法去除植入物表面的污染物（3.4），使部件达到必要的清洁程度，以满足下道工序或预期使用目的。

注：植入物被清洁的能力取决于许多因素，尤其是植入物表面的化学性质、污染物的化学性质、清洁工艺（3.3）、

植入物产品的设计（例如：能够降低清洁能力的组装后的表面、盲孔、小口径和长孔）、植入物的表面形态和孔隙。

3.2

清洁族 cleaning family

用相同的或等同的清洁工艺（3.3）清洁的一组植入物，相当或不严于以下情况：

- 最恶劣情况下的样品（3.8）的清洁度规格；
- 最恶劣情况下的样品完成清洁工艺后处于污染状态的风险。

3.3

清洁工艺 cleaning process

包括设备需求和所定义的清洁步骤（清洁程序），过程（清洁过程、操作）和控制（清洁控制）的一组工艺。

3.4

污染物 contaminant

在植入物上能损害植入物安全或性能的生物、化学或物理的物质。

3.5

末道清洁 final cleaning

对于以无菌状态或非无菌状态交付的植入物，末道清洁都是指为防止植入物受到进一步污染的终包装前的清洁（3.1）。

3.6

过程清洁 in-process cleaning

两个生产步骤间进行的清洁（3.1），为去除来自前序步骤的污染。

注1：例如一个植入物的制造需要加工清洁步骤：加工、清洁1，控制尺寸、抛光、清洁2，激光打标、检测、末道清洁、净化室包装和灭菌。此步骤里“清洁1”和“清洁2”就是过程清洁。

注2：过程清洁是指对进入生产过程的原材料或半成品进行清洁。

3.7

关键过程清洁 critical in-process cleaning

对于植入物的最终清洁度起到重要作用的过程清洁（3.6）。

3.8

最恶劣情况下的样品 worst-case specimen

考虑清洁前每种类型污染物（3.4）的性质和数量以及该植入物族被清洁的能力，在完成清洁工艺时，代表清洁族（3.2）中最高风险污染状态的植入物或测试模拟样品。

注1：每种类型污染物的性质和数量通常与生产和清洁过程有关。

注 2：植入物被清洁的能力通常与材料，几何结构和表面构造有关。

注 3：测试模拟品是指与植入物清洁族有相似的生产工艺和材料，用相同的清洁、包装和灭菌设备及参数（如适用）制造的清洁试样。

注 4：本标准中，术语“最恶劣情况下的样品”是针对清洁工艺的样品，区别于其它目的的最恶劣情况下的样品（例如灭菌）。

3.9

清洁度 **cleanliness**

植入物清洁后的状态，其污染物（3.4）含量低于可接受标准。

3.10

确认 **validation**

获得、记录并解释所要的结果的书面程序，从而建立可持续生产并符合产品清洁规范的过程。

[ISO/TS 11139:2006, 2.55]

3.11

极限浸提 **exhaustive extraction**

浸提，为溶解被测样本中存在的所有可溶性物质，它通常是通过多个步骤完成的，浸提至下次浸提中的提取量小于第一次浸提测得值的10%，或浸提测得的累积残留量无显著性增加。

4 通用要求

4.1 质量管理体系

本标准中描述的活动应在正式的质量管理体系内进行。

在YY/T0287中描述了一个可能并广泛使用的医疗器械质量管理体系。

4.2 风险管理

风险管理是一个反复的过程，应该在清洁工艺设计和确认阶段以及清洁工艺持续使用中进行分析。

注：在YY/T0316中描述了一个可能并广泛使用的医疗器械风险管理体系。

作为风险管理的一部分，应对清洁过程进行评估，以确定达到获得预期清洁度水平的必要措施（如：在受控环境中进行生产或采用不同的清洁方法）并将其整合到生产过程中去。

如与可能污染物相关的危害已经被识别（如：来自前一个生产步骤），那么清洁工艺应包含在生产过程中。清洁工艺的设计和确认应该在风险管理体系中被实施。

在设计清洁工艺及制定关键过程清洁和末道清洁工艺的设计要求的时候（见4.3），应考虑与清洁相关的危害。附录A列举出一些清洁工艺中的危害来源。

在设计清洁工艺（见4.3）完成后应执行与清洁相关危害的风险评估，风险评估应该考虑到植入物的特性、清洁前的生产步骤、清洁工艺的特征以及末道清洁后的环境。确定清洁度的要求时（见第5章）应考虑到预期通过过程或末道清洁移除的污染物，以及通过清洁过程本身引入的额外的污染物。

在做风险评估时，至少应考虑但不限于下列问题：

a) 在每个关键过程清洁和末道清洁前的制造过程中，有哪些与植入物接触的潜在污染物？

- b) 这些污染物的风险是什么？
- c) 在污染物和植入物材料之间有什么潜在关联？
- d) 是否有一个前期的关键过程清洁去除这些潜在的污染物？
- e) 有哪些是由清洁步骤中引入的潜在污染物？

这些问题没有涵盖所有植入物，额外的问题可能需要在风险评估期间被考虑。

基于风险管理的结果至少下面附加问题应该被考虑：

- f) 在考虑到方法的检出限、定量限和准确度的情况下，用于清洁工艺确认的测试方法是否能够评估植入物上潜在污染物的限量水平？
- g) 每个清洁族的接受标准是什么？
- h) 之后需要确认的是在生产过程中为达到清洁度，需要进行哪些工艺控制？
- i) 哪些工艺变更需要对产品清洁有效性的再确认？

作为风险管理过程的一部分，在评估一个关键过程清洁工艺或一个末道清洁工艺的性能之前，应该识别出可能的污染，确定出适合的测试方法，并且应建立接受标准。

基于清洁度的接受标准（见5），可执行清洁确认（见4.4）。

附录B中的图说明了清洁设计，确认和风险管理之间的关系。

4.3 清洁工艺设计

基于植入物的特性，植入物的预期性能和清洁前的生产步骤，以及由清洁工艺本身引入危害的分析（见附录A），应确定关键清洁和末道清洁过程的设计要求。为了达到第5章所要求的末道清洁后清洁度接受标准，应对清洁工艺进行设计。

生产商可与清洁分包商合作，应基于生产过程的风险分析和过程清洁步骤对于植入物的最终清洁度的影响，对关键过程清洁和末道清洁进行定义。风险评估应当用于确定一系列有高发生概率和/或严重性的事件。后续的设计、确认和产品及工艺确认（包括检验步骤）等活动应该专注于制定减轻这些风险的控制措施。

如果在清洁结束时进行干燥操作，干燥应被认定为清洁的一部分。

清洁工艺应以不降低生物相容性和植入物的预期性能的方式来设计。

清洁工艺设计应能减少植入物使用清洁剂、漂洗剂或清洁工艺本身带来的污染。

清洁工艺应能够将来自前序的生产步骤的污染降低到一个恰当的预定水平。

对于植入物的末道清洁，为了防止污染，应当在末道清洁和包装之间实施适当的环境控制。

注1：环境控制不意味着必须使用洁净间。洁净间通常用于无菌植入物，这个可能适用于非无菌植入物方式提供的。

注2：ISO14644（所有部分）包含了适用于洁净区和相关受控环境的可用信息。制造商可以选择定义清洁族以用来简化确认或持续地清洁工艺确认活动。在这种情形下，所定义清洁族的标准应该予以论证并形成文件。当确定某种植入物为清洁族中最恶劣样品时，制造商应考虑清洁规范、植入物被清洁的能力和最恶劣试样清洁工艺与植入物清洁工艺的等同性。将一个新的植入物加入某个清洁族中，应确保其能被最恶劣样品所代表。

4.4 确认

为建立持续符合植入物关键过程清洁清洁度的接受标准和第5章所规定的末道清洁工艺的接受标准，应对关键过程清洁工艺和末道清洁工艺进行确认。

注1：清洁工艺或是清洁剂可能会影响植入物的材料、表面特性、涂层或性能。

注2：在IMDRF SG3-N99-10-2004中给出了过程确认的指导。

清洁工艺确认至少应列明以下问题（如适用）：

- a) 在风险评估期间确定的应清除的污染类型（见4.2）；
- b) 植入物的特性：

- 1) 植入物的材料;
- 2) 植入物的形状, 以及清洁剂对于植入物不同表面的可接触性;
- c) 清洁步骤:
 - 1) 使用清洁剂将植入物上的污染物去除;
 - 2) 使用漂洗剂移除清洁剂;
 - 3) 移除漂洗剂;

应对每种植入物或每个清洁族进行确认(见4.3)。确认应由相关工艺限度内的测试组成, 以证明即使在最恶劣情况下, 产品也可以满足清洁度要求(见第5章)并且该工艺能使产品持续满足清洁度的接受标准。

注3: 某些情况下, 工艺相关限值可能有上限和下限, 而在其它情况中, 只有一个相关限度。

注4: ASTM F3127 对清洁工艺确认方法提供指导。

当使用到清洁族的时候, 应使用由制造商或清洁分包商确定的在最恶劣的条件下生产的样本进行确认(如适用)。在确定最恶劣情况时, 应该考虑到清洁工艺的每一步(如: 清洁、漂洗、干燥)。基于风险评估, 制造商应对为什么该植入物或试样是最恶劣的情况进行证明并形成文件。

在工艺方法、设备和或生产参数变更后应进行风险评估。风险评估确定清洁工艺是否需重新确认并确定重新确认的程度。如果清洁方法、清洁度标准或清洁族最恶劣样本发生变更, 应该对清洁工艺进行再确认。清洁确认应与生物学评价以及植入物灭菌确认相关联。即使清洁工艺确认给出了一个较高的清洁风险可接受的置信度, 清洁设计的可接受性和确认只可能在基于GB/T 16886.1的生物学评价以及植入物灭菌确认之后。如果在生物学评价或植入物灭菌确认过程中识别出可通过清洁工艺减轻的新危害, 应该评估这些新危害对清洁度接受标准和清洁确认的影响。清洁确认、生物学评价和植入物灭菌确认的顺序取决于制造商的策略。清洁确认通常在生物学评价和植入物灭菌确认之前或同时进行。

注5: 图c.1中给出了清洁确认、生物学评价和植入物灭菌合理的顺序。

注6: 植入物的包装可能会影响植入物的清洁度、微生物污染和生物学评价。

附录C中的图说明了清洁确认, 生物学评价和灭菌确认之间的关系。

4.5 取样

作为清洁工艺风险评估的一部分, 应建立一个含适当样品数量的取样计划。适当的取样计划(建立过程再现性的时候)应具有样本量的统计学意义。

当用最恶劣情况确认工艺时, 每个最恶劣情况都应该进行测试。当建立工艺的再现性的时候, 至少测试3个清洁批次。

4.6 试样生产

为建立与本标准相符合的要求, 测试的实施应基于样品按照规范进行生产、清洁、和包装、组装, 以及在一个能代表或更具有挑战性的植入物生产、清洁和包装工艺的环境下进行。

对于关键过程清洁的确认, 在清洁和测试之间需要对试样进行包装, 即使在正常生产过程中此阶段不进行包装。在这种情况下, 应注意确保包装不影响试样的清洁度。

如果一个测试(例如细胞毒性测试)要求试样被灭菌, 灭菌方法应该为产品最终灭菌方法(灭菌方式提供的植入物)或是建议由用户来灭菌(非灭菌方式提供的植入物)。

试样的制造、清洗、包装和灭菌(如适用)所用的加工方法、设备和参数都应形成文件。

4.7 测试方法

所有用于证明符合本标准需求的测试方法都应被确认并形成文件。

注1: 测试实验室的能力应按CNAS CL01进行建立。

以下条款应形成文件（如适用）：

- a) 根据植入物污染物的种类证明测试方法的合理性，
- b) 浸提效率，
- c) 方法的检测限、定量限和准确性，
- d) 浸提空白对照和参照材料，
- e) 证明符合预定接受标准的充足证据。

注2：分析过程的确认方法能在 ICH Q2(R1)中找到。

5 清洁度评估：测试方法和末道清洁后的清洁度接受标准

5.1 通则

评估每个关键过程清洁和/或末道清洁的性能时，应考虑条款5.2到5.8中所要求的测试。如有充分理由，根据植入物的清洁度要求、清洁工艺特征、从先前清洁工艺收集的数据和历史数据，可以排除某些5.2至5.8所列出的测试。

基于植入物上污染物的种类可以进行其他的测试。通过文件编制每个测试的接受标准来确定初步的清洁要求。

根据获得的生物学评价（参考GB/T 16886.1）结果以及植入物灭菌确认结果（见4.2和4.4），来确定最终的清洁确认。

注1：生产和/或清洁设计、确认和风险管理之间的关系见附录B。

注2：清洁确认、生物学评价和灭菌确认之间的关系见附录C。

5.2 外观检验

植入物制造商应建立清洁后可见污染物残留的外观检验接受标准。

清洁后，被检验的植入物应符合制造商的接受标准。

注：EN 13018是一个可用于外观检验接受标准的方法。

5.3 生物负载

如果清洁工艺的目的是确保生物负载不大于一个预定的水平，那么植入物的生物负载应按照GB/T 19973.1的要求来确定。

样品无需灭菌。

预定水平应足够低，以至于规定的灭菌方法足以获得预期的无菌保证水平。

测试结果应不大于预定水平。

5.4 细菌内毒素

如果清洁工艺的目的是减少细菌内毒素的污染，那应进行有效的测试以测定细菌内毒素的水平。

如果进行一个内毒素（TAL）测试，用已确认的方法对浸提后的植入物进行测试，这个测试方法应依据药典中的方法进行建立，每件植入物的细菌内毒素水平应不超过20EU。

注1：骨科植入物通常不与脑脊液接触。若与脑脊液接触，可用其它接受水平。

注2：YY/T 0618中对测试方法的选择和内毒素污染的接受水平提供了指导。同时也提供了关于灭菌对内毒素污染影响的有用信息。

注3：中国药典<1143>章节描述了TAL的测试方法。

5.5 有机物污染

5.5.1 通则

对于有机污染物的化学分析，一些方法可被认为是通常做法。每种方法都有优缺点，并且可能无法检测到骨科植入物在生产中和/或清洁过程中引入的所有有机污染物。所应用方法的选择至少应基于：

- a) 植入物上可能存在的污染物类型（见 4.2 和 5.1）；
- b) 植入物材料的类型；
- c) 分析方法的灵敏度。

总有机碳（TOC）方法或者其它合适的方法被用于检测水溶性有机污染物。

总碳氢化合物（THC）方法或其它合适的方法被用于检测可溶于非极性溶剂中的碳氢化合物，除非没有碳氢化合物污染的风险。

在 5.5.2 和 5.5.3 中描述了 TOC 方法和 THC 方法的浸提和检测要求。

注 1：某些植入物的固有材料可能会在浸提溶剂中释放有机污染物，则需要采取适当的程序来区分植入物的固有材料和污染物。

试验所用样品可灭菌，也可不灭菌。

注 2：灭菌可能对生产和/或清洁产生的有机污染物的种类和数量产生影响。

从已知的有机污染物、相似材料的生产、生产与清洁工艺获得的生物学评价数据，可以用于建立初步的或最终的有机污染物接受水平。

注 3：TOC 和 THC 方法能够检测大量的有机污染物，而不能识别特定的污染物。在 TOC 方法中，用水进行浸提，会导致非极性污染物的全面降低。在清洁确认过程中，这两种方法都很有用，可以证明该过程处于控制之下。它们不是用于证明特定的有机污染物是无毒的，或者在生物效应方面是不重要的。如果一家公司没有与生物学评价相关的 TOC 或 THC 测试历史数据，NF S94-091（TOC 每件 0.500mg，THC 每件 0.500mg）中的限值可以作为接受水平的初始值。特定的有机污染物在浓度远低于 NF S94-091 规定的限值可能是至关重要的。单个有机污染物的种类和数量是相关的。

注 4：常用方法是先确定污染物的数量。污染物的后续识别可以帮助了解污染的类型（例如，在非典型的高污染情况下）。然而，对污染物定量前的识别有助于定义污染的允许限度。

5.5.2 浸提

应确定使用适当的溶剂从植入物中极限浸提出有机污染物。

对于水溶性有机污染物，应使用不干扰试验方法的足够纯度的水作为溶剂。

对于烃类污染物而言，非极性溶剂是最好的浸提溶剂。用于 THC 测试的溶剂应不分解测试材料，并避免材料浸提。如果与材料相容，可以使用正己烷或卤化溶剂。例如，对于 UHMWPE 和 PEEK 植入物，也可以使用丙醇，尽管它是一种低极性的溶剂。

应注意，用于浸提的设备不得对溶剂造成干扰。

浸提条件应合理。

注 1：浸提方法可参见 GB/T 16886.12，ASTM F2459，ASTM G136。

极限浸提应进行论证。

注 2：第一次浸提后，当浸提量低于定量限时，可认为浸提性已被证明。

在对清洁族进行最终测试前，应选择最恶劣情况下的样本对极限浸提境进行验证。

5.5.3 检测

参照 5.1 和 5.5.1 所述，包括有机污染物的定量和/或鉴别的检测，应通过方法学确认。

如果对 TOC 进行研究，则应在提取物中测定，并使用中国药典<0682>描述的方法对其进行定量分析。

如果对THC进行研究，则应在提取物中测定，并使用ISO 9377-2中所提到的气相色谱法、ASTM D7066-04中所提到的傅立叶变换红外光谱法(FT-IR)或其他确认方法对其进行定量分析。

5.6 无机物污染

根据4.2中的要求，在风险评估期间需要识别出植入物上可能存在的无机污染物。

在风险评估中识别出的关键无机污染物，应使用水、含酸的水、或其它有合理理由的适当溶剂对其进行彻底浸提。

应注意，用于浸提的设备不得对溶剂造成干扰。

浸提条件应合理。

注1：浸提方法可参见GB/T 16886.12, ASTM F2459, ASTM G136。

应对极限浸提进行论证。

注2：第一次浸提后，当浸提量低于定量限时，可认为浸提极限性已被证明。

在对清洁族进行最终测试前，应选择最恶劣情况下的样本对极限浸提情况进行验证。

注3：某些植入物的固有材料可能会在浸提溶剂中释放无机污染物，则需要采取适当的程序来区分植入物的固有材料和污染物。

浸提后，应使用合适的方法去评估无机污染物。合适的方法示例包括：

- a) 电感耦合等离子体与原子或光学发射光谱法的结合；
- b) 电感耦合等离子体质谱联用；
- c) 离子色谱法；
- d) 离子色谱与质谱联用。

注4：如果用水来浸提，则在使用更具体的测试方法之前，浸提物的电导率可用来表明可溶性离子类污染。

应使用每种无机污染物的生物效应数据来确定无机污染物的接受水平。

注5：GB/T 16886.17中提供了一种测定无机污染物允许限值的可能方法。ICH Q3D中提到了元素杂质的接受标准。

5.7 微粒污染

如果目的是确定微粒污染的清洁度，则应进行相应的研究。

应根据风险管理过程的结果选择测试类型和灵敏度。如果进行提取，应注意避免提取过程中施加的机械力所产生的颗粒。

注：AAMI TIR42中提到了血管植入物的微粒评估。AAMI TIR42: 2010 条款8和附录A中对其它类植入物的微粒污染的接受标准和测试方法的选择提供了帮助。

5.8 细胞毒性

应使用GB/T 16886.5中描述的方法确定骨科植入物的细胞毒性。需使用灭菌后样品。

在GB/T 16886.5中定义的任何骨科植入物所显示出的细胞毒性效应都应被调查研究，以确定产生细胞毒性效应的原因。如果这种效应与清洁过程或清洁工艺本身未清除的污染物有关，则应采取控制措施来减轻这种风险。

注：参照GB/T 16886.1, 细胞毒性通常是植入物生物学评价的一部分。这是一个有用的体外试验，对许多类型的污染物都敏感，可以用来评估清洁工艺的有效性。然而，即使能观察到细胞毒性效应，也可能与清洁过程无关，需要调查其它根本原因。

6 持续过程确认

为确保达到规定的清洁要求,应按照程序文件的要求对关键工艺参数和/或工艺环境进行常规监测。清洁过程的常规监测应作为质量管理体系的一部分被建立,应记录每个周期试验的类型和时间间隔。

制定每个测试频率时应考虑过程的再现性、相关污染物和频率的风险性以及产量。

7 文件

证明符合本标准的所有文件和记录,其建立和维护的方式应符合制造商质量管理体系的要求。

附 录 A
(资料性附录)
清洁工艺中潜在的危害来源

清洁工艺设计期间，至少应考虑到涉及以下特征的危害：

- 植入物的形状和其不同表面的可达性；
- 植入物的构成材料；
- 清洁前植入物的污染情况；
- 植入物的理化性质；
- 清洁技术；
- 清洁设备、固定装置、篮子和控制系统；
- 维护方法和频率；
- 所使用的清洁剂；
- 清洁剂的浓度；
- 液体制剂的纯度和潜在毒性，特别是末道清洁或漂洗步骤；
- 细菌和真菌对清洁剂的作用；
- 物理化学污染物对清洁剂的作用；
- 清洁温度；
- 清洁工艺中的机械效应（超声、搅拌、喷淋）；
- 在清洁、漂洗和干燥过程中，植入物所在的位置；
- 清洁装置的装载；
- 清洁时间；
- 清洁剂的更新；
- 清洁和漂洗步骤的连续性；
- 所使用漂洗剂；
- 漂洗温度；
- 漂洗过程中的机械效应；
- 漂洗剂的更新；
- 漂洗时间、流量和体积；
- 干燥方法；
- 干燥温度；
- 干燥时间；
- 通风，HEPA过滤，气锁，级联式空气增压（资料性附录）。

附录 B
 (资料性附录)
 清洁工艺设计、确认和风险管理的关系

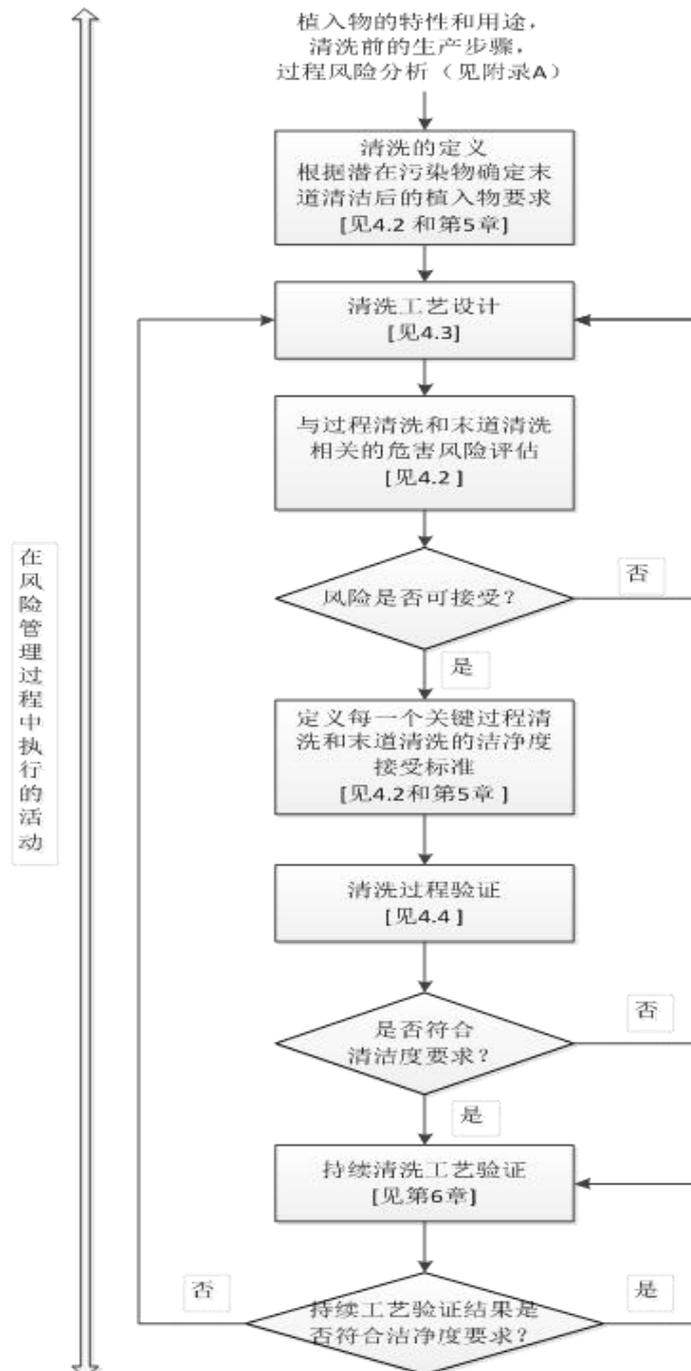


图 B.1 作为风险管理一部分的清洁工艺的设计和确认

附录 C
(资料性附录)

清洁确认、生物学评价和灭菌确认的关系

图C.1中，建议在生物学评价和灭菌确认之前先进行清洁确认。清洁确认、生物学评价和灭菌确认也可以以不同的顺序进行，但如果清洁确认表明清洁工艺必须进行修改，则应在实施变化后，对生物学评价和灭菌确认的任何影响进行重新评估。

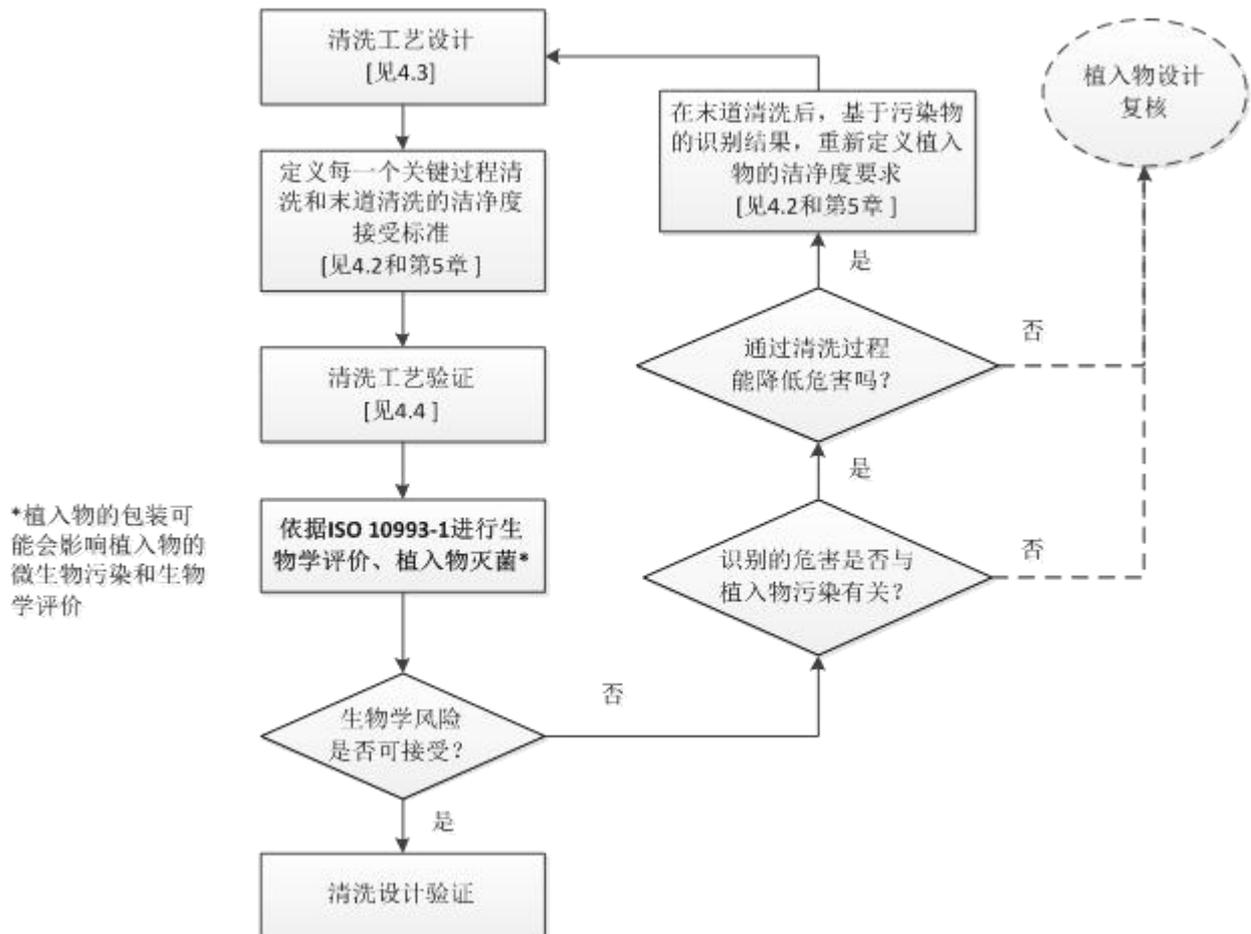


图 C.1 清洁确认、生物学评价和灭菌确认的关系

参 考 文 献

- [1] GB/T 2828.1 计数抽样检验程序 第1部分:按接收质量限(AQL)检索的逐批检验抽样计划
- [2] ISO 3951-1 Sampling procedures for inspection by variables--Part 1: Specification for single sampling plans indexed by acceptance quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection for a single quality characteristic and a single AQL
- [3] ISO 3951-1 Sampling procedures for inspection by variables--Part 2: General specification for single sampling plans indexed by acceptance quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection of independent quality characteristics
- [4] GB/T 16886.12 医疗器械生物学评价 第12部分:样品制备与参照样品
- [5] GB/T 16886.17 医疗器械生物学评价 第17部分:可沥滤物允许限量的建立
- [6] YY/T 0287 医疗器械 质量管理体系 用于法规的要求
- [7] GB/T 25915(所有部分) 洁净室及相关受控环境
- [8] YY/T 0316 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用
- [9] CNAS-CL01 检测和校准实验室能力认可准则
- [10] AAMI ST72 Bacterial Endotoxin-Test Methods, Routine Monitoring And Alternatives To Batch Testing
- [11] AAMI TIR42-2010 Evaluation of particulates associated with vascular medical devices
- [12] ASTM F2459 Standard Test Method for Extracting Residue from Metallic Medical Components and Quantifying via Gravimetric Analysis
- [13] ASTM F3127 Standard Guide for Validating Cleaning Processes Used During the Manufacture of Medical Devices
- [14] EN1484 Water analysis-Guidelines for the determination of total organic carbon (TOC) and dissolved organic carbon (DOC)
- [15] GB/T 20967无损检测 目视检测 总则
- [16] NF S94-091 Implants for surgery-Validation requirements for cleaning process of orthopaedic implants before final packaging
- [17] ICH Q2(R1) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for humans, ICH Harmonized tripartite guidelines, Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology, November 2005
- [18] ICH Q3D Guideline for elemental impurities
- [19] IMDRF SG3/N99-10:2004 Quality Management Systems-Process Validation Guidance
- [20] 中国药典<0682> 制药用水中总有机碳测定方法
- [21] 中国药典<1143> 细菌内毒素检查法