



中华人民共和国国家标准化指导性技术文件

GB/Z 44877—2024

医疗器械灭菌 环氧乙烷灭菌过程参数放行指南

Sterilization of medical devices—Guidance on using parametric release for
ethylene oxide sterilization process

(ISO/TS 21387:2020, Sterilization of medical devices Guidance on the
requirements for the validation and routine processing of ethylene oxide
sterilization processes using parametric release, MOD)

2024-10-26 发布

2026-11-01 实施

国家市场监督管理总局 发布
国家标准化管理委员会

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 质量管理体系 2

5 灭菌因子特征 2

6 过程和设备特征 2

7 产品定义 5

8 过程定义 5

9 确认 6

10 常规监视和控制 10

11 产品的灭菌放行 10

12 保持灭菌过程有效性 11

13 GB 18279—2023 附录 A 12

14 GB 18279—2023 附录 B 12

附录 A（资料性） 基于常规处理数据建立的参数放行规范 13

参考文献 15

前 言

本文件按照 GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

本文件修改采用 ISO/TS 21387:2020《医疗器械灭菌 环氧乙烷灭菌采用参数放行确认和常规处理要求指南》。

本文件与 ISO/TS 21387:2020 相比做了以下结构调整：

——增加了 6.2.1~6.2.5；

——增加了 9.3.3。

本文件与 ISO/TS 21387:2020 的技术差异及其原因如下：

——用规范性引用的 GB 18279—2023 替换了 ISO 11135:2014，两个文件之间的一致性程度为修改，以适应我国的技术条件、提高可操作性；

——增加了空气流动循环状态的技术指导(见 6.2)，以减少参数放行的误操作，降低参数放行应用的可能风险；

——增加了依据 GB 18279—2023 附录 A 给出的方法确定灭菌过程灭活率的指导(见 8.5)，以便于应用；

——增加了关键变量定期在线校准的技术指导(见 9.3.3)，以降低参数放行较长时间应用后可能出现偏差的风险；

——增加了再鉴定的指导(见 12.3.1)，以降低参数放行较长时间应用后可能出现偏差的风险。

本文件做了下列编辑性改动：

——更改文件名称为《医疗器械灭菌 环氧乙烷灭菌过程参数放行指南》；

——注中增加了与 GB 18279—2023 的条款一致或者不一致时的处置方法(见第 1 章)；

——删除了 ISO 和 IEC 术语数据库的介绍性内容(见第 3 章)；

——用资料性引用的 GB 18279—2023 替换了 ISO 11135(见第 1 章、9.4.1.2)；

——用资料性引用的 GB/T 19022 替换了 ISO 10012(见 6.3.2)；

——增加了饱和盐溶液在不同温度下的平衡相对湿度关系表(见表 1)；

——增加了 6.3.2 的注 4，以提醒用户防止冷凝水产生，从而影响湿度传感器；

——用资料性引用的 GB/T 16886.7 替换了 ISO 10993-7(见 8.1)；

——增加了 8.5 的注，以提示用户测试 D 值的样本量选择；

——增加了 9.2.1.1 中的两个注，以提示用户注意灭菌器内环氧乙烷浓度测量和分析的次数，以及浓度分析采用的方法；

——增加了 9.3.1 中的注 2，提示用户浓度传感器校准时的注意事项；

——增加了统计批数的建议(A.2.2)；

——增加了 A.2.2 中的注，给出用户计算样本量的案例。

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专利的责任。

本文件由国家药品监督管理局提出。

本文件由全国消毒技术与设备标准化技术委员会(SAC/TC 200)归口。

本文件起草单位：嘉兴高是灭菌技术有限公司、广东省医疗器械质量监督检验所、新乡市华西卫材有限公司、北京丰台永定消毒设备厂、奥美医疗用品股份有限公司、山东威高集团医用高分子制品股份有限公司、强生(苏州)医疗器材有限公司、施洁医疗技术(上海)有限公司。

本文件主要起草人：刘文一、胡昌明、崔文波、黄鸿新、张立文、丁佩成、于春晓、徐星岗、刘雪美、张望龙、赵辉、周宇新。

引 言

GB 18279—2023 规定了环氧乙烷灭菌过程的开发、确认和常规控制的要求,本文件是 GB 18279—2023 的指导性技术文件。

GB 18279—2023 的 11.1 规定,特定灭菌装载灭菌过程合格的准则包括:

- a) 确定常规处理的过程记录数据符合灭菌过程规范要求;
- b) 确定全部生物指示物的测试无微生物生长(若采用)。

参数放行是一种已确认灭菌过程常规处理的合格声明,是仅基于物理过程参数的监测结果并形成记录而不是基于生物指示物的结果作出的,因此 b) 项不再采用。

术语“生物指示物放行”用于已确认的灭菌过程的合格声明中,要求包括暴露于该周期的生物指示物测试无微生物生长。

本文件提供了符合 GB 18279—2023 要求的适当方法的示例。

注: 医疗保健机构中的灭菌与工业灭菌不同,例如,加工区的设计、产品生物负载的控制、获取环氧乙烷灭菌的相关专业知识以及可能未配备参数放行的灭菌设备。

本文件适用于精通环氧乙烷灭菌原理并有良好训练的人员。除本文件中给出的方法外,其他方法若能够有效地满足 GB 18279—2023 的要求,也可以使用这些方法。

医疗器械灭菌

环氧乙烷灭菌过程参数放行指南

1 范围

本文件提供了在环氧乙烷灭菌过程后采用参数放行的方法进行产品灭菌放行的指南,以符合 GB 18279—2023 的要求。

本文件适用于为现有灭菌过程采用参数放行提供方法,也适用于为新的灭菌过程而开发并实施参数放行规范。本文件强调了影响环氧乙烷灭菌过程重现性的其他过程因素的重要性和相互关系,例如装载方式和设备性能。

注:为便于使用,本文件中的条款编号与 GB 18279—2023 的条款编号相对应,与 GB 18279—2023 一致的条款,用“未规定或给出附加指南”描述,不一致的条款,增加或修改相应内容。

本文件不适用于生物指示物放行。对于已确认灭菌周期的合格声明包含生物指示物无微生物生长的要求,本文件没有提供附加的指南。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中,注日期的引用文件,仅该日期对应的版本适用于本文件;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。

GB 18279—2023 医疗保健产品灭菌 环氧乙烷 医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求(ISO 11135:2014,MOD)

3 术语和定义

GB 18279—2023 界定的以及下列术语和定义适用于本文件。

3.1

绝对湿度 absolute humidity; AH

空气中水蒸气的测量,与温度无关。

注:表示为每立方米空气的水蒸气质量(g/m^3)。

[来源:ISO 11139:2018,3.136.1]

3.2

气体浓度 gas concentration

给定体积内特定气体的质量。

注:用 mg/L 或 g/m^3 表示。

[来源:ISO 11139:2018,3.125]

3.3

湿度 humidity

气体中水蒸气的测量。

注:湿度通常表示为绝对湿度、相对湿度或露点。

[来源:ISO 11139:2018,3.136]

3.4

相对湿度 **relative humidity; RH**

给定温度下相对于最大值的湿度。

注:用百分数表示。

[来源:ISO 11139:2018,3.136.2,有修改]

4 质量管理体系

未规定或给出附加指南。

5 灭菌因子特征

未规定或给出附加指南。

6 过程和设备特征

6.1 通则

未规定或给出附加指南。

6.2 过程特征

6.2.1 未规定或给出附加指南。

6.2.2 未规定或给出附加指南。

6.2.3 预处理(若采用)的过程变量宜至少包括:

- 时间;
- 温度;
- 湿度;
- 转移时间;
- 空气流动循环状态。

注 1:参数放行增加一项过程变量:空气流动循环状态。

注 2:空气流动循环状态采用风机叶轮转速、风道风速或其他合适的方式指示。

6.2.4 灭菌周期的过程变量包括:

- 暴露时间;
- 温度;
- 湿度;
- 环氧乙烷浓度;
- 压力;
- 空气流动循环状态。

注 1:参数放行增加一项过程变量:空气流动循环状态。

注 2:空气流动循环状态采用风机叶轮转速、风道风速或其他合适的方式指示。

6.2.5 解析(若采用)的过程变量宜至少包括:

- 时间;
- 温度;

——空气流动循环状态。

注 1：参数放行增加一项过程：空气流动循环状态。

注 2：只有在解析被视为协助确保灭菌过程杀灭微生物效果时，上述参数才被视为过程变量。

6.3 设备特征

6.3.1 未规定或给出附加指南。

6.3.2 规定或给出附加指南。

- a) 未规定或给出附加指南。
- b) 未规定或给出附加指南。
- c) 未规定或给出附加指南。
- d) 宜规定监测空气流动循环状态、温度、环氧乙烷浓度、湿度的仪器。

注 1：见 GB/T 19022。

采用参数放行时，除了 GB 18279—2023 第 10 章规定的要求外，设备宜有以下控制和监测能力：

- 预处理室(若采用)、灭菌器、解析室(若采用)安装气流循环装置，风速仪或其他监控措施监测腔室内空气流动循环状态；
- 处理期间直接测量的腔室湿度；
- 环氧乙烷暴露期间各时间间隔内直接测量的腔室环氧乙烷浓度；
- 至少两个独立位置测量的腔室温度。

每一参数的监测和记录系统宜得到定义、规定特征，并形成文件。

温度、湿度、环氧乙烷浓度传感器或其余监测仪器的位置宜能代表腔室的状态。

1) 湿度

可用相对湿度或绝对湿度来测量。相对湿度传感器通常使用电容薄膜技术测量给定温度下的蒸汽压力密度。绝对湿度是在一定体积的空气中测量水的浓度，可使用光谱技术进行测量。可通过固定式有线传感器、取样口或无线传感器进行测量。

注 2：通过直接测量或绝对湿度计算确定相对湿度。

用于测量和记录相对湿度(RH)的电子传感器(如电容薄膜传感器)可使用饱和盐溶液(参照表 1)或合格的相对湿度生成系统进行校准。

注 3：通常湿度报告为相对湿度(RH)，通过直接测量或根据直接测量的绝对湿度计算确定相对湿度。通过与可追溯到国家标准的标准湿度传感器进行比较，可以很容易地验证湿度传感器是否在其校准公差范围内。

湿度传感器暴露于环氧乙烷会导致准确度偏差，宜对传感器进行更频繁的验证或校准。或可通过在使用期间对传感器进行处理或隔离传感器接触环氧乙烷来避免对传感器潜在的不利影响。

注 4：采用隔离传感器时使用加热、保温或其他合适的方式，以防止内部产生冷凝水。

表 1 饱和盐溶液在不同的温度下的平衡相对湿度关系表

温度(<i>T</i>) ℃	平衡相对湿度 %										
	氟化铯 (CsF)	溴化锂 (LiBr)	氯化锂 (LiCl)	醋酸钾 (C ₂ H ₃ KO ₂)	氯化镁 (MgCl ₂)	碳酸钾 (K ₂ CO ₃)	溴化钠 (NaBr)	碘化钾 (KI)	氯化钠 (NaCl)	氯化钾 (KCl)	硫酸钾 (K ₂ SO ₄)
5	—	7.4±0.8	13(11.2~14.0)	—	33.6±0.3	43.1±0.5	63.5±0.8	73.3±0.4	75.7±0.3	87.7±0.5	98.5±1.0
10	—	7.1±0.7	13(11.3~14.3)	23.4±0.6	33.5±0.3	43.1±0.4	62.2±0.6	72.1±0.4	75.7±0.3	86.8±0.4	98.2±0.8
15	4.3±1.4	6.9±0.7	12(11.3~13.8)	23.4±0.4	33.3±0.3	43.2±0.4	60.7±0.6	71.0±0.3	75.6±0.2	85.9±0.4	97.9±0.7
20	3.8±1.1	6.6±0.6	12(11.1~12.6)	23.1±0.3	33.1±0.2	43.2±0.4	59.1±0.5	69.9±0.3	75.5±0.2	85.1±0.3	97.6±0.6
25	3.4±1.1	6.4±0.6	11.3±0.3	22.5±0.4	32.8±0.2	43.2±0.4	57.6±0.4	68.9±0.3	75.3±0.2	84.2±0.3	97.3±0.5
30	3.0±0.8	6.2±0.5	11.3±0.3	21.6±0.6	32.4±0.2	43.2±0.5	56.0±0.4	67.9±0.3	75.1±0.2	83.6±0.3	97.0±0.4
35	2.7±0.7	6.0±0.5	11.3±0.3	—	32.1±0.2	—	54.6±0.4	67.0±0.3	74.9±0.2	83.0±0.3	96.7±0.4
40	2.4±0.6	5.8±0.4	11.2±0.3	—	31.6±0.2	—	53.2±0.5	66.1±0.3	74.7±0.2	82.3±0.3	96.4±0.4
45	2.2±0.5	5.7±0.4	11.2±0.3	—	31.1±0.2	—	52.0±0.5	65.3±0.3	74.5±0.2	81.7±0.3	96.1±0.4
50	2.1±0.4	5.5±0.4	11.1±0.3	—	30.5±0.2	—	50.9±0.6	64.5±0.3	74.5±0.9	81.2±0.4	95.8±0.5
55	2.0±0.4	5.4±0.3	11.0±0.3	—	29.9±0.2	—	50.2±0.7	63.8±0.3	74.5±0.9	80.7±0.4	—
60	2.0±0.4	5.3±0.3	11.0±0.3	—	29.3±0.2	—	49.7±0.8	63.1±0.4	74.4±0.9	80.3±0.5	—
65	2.1±0.5	5.3±0.3	10.9±0.3	—	28.5±0.3	—	49.5±1.0	62.5±0.4	74.2±0.9	79.9±0.5	—
70	2.2±0.6	5.2±0.3	10.8±0.4	—	27.8±0.3	—	49.7±1.1	61.9±0.3	74.1±0.9	79.5±0.6	—
75	2.4±0.7	5.2±0.3	10.6±0.4	—	26.9±0.3	—	50.3±1.3	61.4±0.5	74.0±0.9	79.2±0.7	—
80	2.6±0.8	5.2±0.3	10.5±0.5	—	26.1±0.4	—	51.4±1.5	61.0±0.5	73.9±0.9	78.9±0.8	—

2) 环氧乙烷浓度

对于环氧乙烷浓度测量系统,宜规定准确度和精密度并形成文件。
通常有两种技术用于测量环氧乙烷的浓度:光谱分析和气相色谱法。
光谱分析技术通过环氧乙烷分子的红外光吸收来测量环氧乙烷浓度。气相色谱技术是在合适的色谱柱分离后,通过标准曲线获得环氧乙烷浓度。
测量可在灭菌器腔室内或灭菌器腔室外进行。如在灭菌器腔室外进行环氧乙烷浓度测量,则宜考虑以下附加方面:
——测量传感器的管道长度;
——管道与环氧乙烷的相容性,例如合适的不锈钢等级;
——连接点处的泄漏可能性;
——用伴热的方式对管道进行保温,以最大限度地降低环氧乙烷或水蒸气的冷凝风险;
——从腔室中抽取环氧乙烷的机械结构,例如泵或风机。

3) 温度

无论参数放行或生物指示物放行,用于温度测量的仪器类型宜是一致的,参数放行宜有两个独立的监测位置。如果数据来源于传感器的检测数据的平均值,则传感器宜是同一类型(如热电偶、热电阻、铂热电阻温度探头),具有相同的准确度和精密度。

- e) 未规定或给出附加指南。
- f) 未规定或给出附加指南。
- g) 未规定或给出附加指南。

- 6.3.3 未规定或给出附加指南。
- 6.3.4 未规定或给出附加指南。
- 6.3.5 未规定或给出附加指南。

7 产品定义

7.1 通则

- 7.1.1 未规定或给出附加指南。
- 7.1.2 未规定或给出附加指南。
- 7.1.3 未规定或给出附加指南。
- 7.1.4 未规定或给出附加指南。
- 7.1.5 宜规定和控制装载方式。

产品、包装材料、装载密度和结构都会影响灭菌装载的环氧乙烷浓度、湿度和温度。

- 7.1.6 未规定或给出附加指南。

7.2 产品安全、质量和性能

未规定或给出附加指南。

7.3 微生物质量

未规定或给出附加指南。

8 过程定义

- 8.1 湿度和环氧乙烷浓度的规范可以通过对过程开发或性能鉴定中获得的数据进行分析而建立。

最低湿度和最低环氧乙烷浓度规范宜通过研究微生物性能鉴定和物理性能鉴定获得的数据建立。

最高环氧乙烷浓度规范宜通过确保产品安全、质量和性能无损而建立(见 GB 18279—2023 的 7.2 和 GB/T 16886.7)。

参数放行可能需要附加的性能鉴定周期以建立参数放行合适的过程参数和公差。性能鉴定后,过程规范宜包括每一过程参数和公差。

注:参数放行和生物指示物放行的过程规范以相同的方式包含的其余参数包括但不限于温度、压力和时间。

8.2 未规定或给出附加指南。

8.3 未规定或给出附加指南。

8.4 未规定或给出附加指南。

8.5 宜依据 GB 18279—2023 附录 A 给出的方法确定灭菌过程灭活率。

注:存活曲线法测定 D 值,每个周期测试样本至少为 5 件;部分阴性法(HSKP 或 LHSKP)测定 D 值,每个周期测试样本至少为 20 件,部分阴性法(SMCP)测定 D 值,每个周期测试样本至少为 10 件。见 GB/T 19972—2018。

8.6 未规定或给出附加指南。

8.7 未规定或给出附加指南。

8.8 未规定或给出附加指南。

8.9 未规定或给出附加指南。

9 确认

9.1 通则

9.1.1 未规定或给出附加指南。

9.1.2 未规定或给出附加指南。

9.1.3 未规定或给出附加指南。

9.1.4 可进行附加的性能鉴定周期,以证明物理和微生物性能的再现性。包括设计采用过程参数(湿度、温度和环氧乙烷浓度)下限的周期用于确认所需达到的无菌保证水平;采用过程参数上限的周期用于评估产品/包装功能性和环氧乙烷残留量。

9.2 安装鉴定

9.2.1 设备

9.2.1.1 规定或给出附加指南。

a) 温度测量

宜在灭菌器内至少两个位置处测量腔室温度,以确保若一个温度传感器发生未察觉的故障,不会导致处理不当的装载被疏忽放行。如果两个温度点数据存在差异,则宜在处理规范中定义可接受的温度差异。

b) 湿度测量

可采用现有的电子传感器、气相色谱仪、红外或其他光谱方法对顶部空间进行直接分析,显示水蒸气浓度和计算相对湿度值。这些方法能对处理阶段进行实时指示。

电子传感器需定期校准,以消除暴露于环氧乙烷而造成的影响;在反复暴露于环氧乙烷后,感应元件材料可能会有不可逆的损坏,所以可能需要更换。

c) 环氧乙烷浓度测量

宜通过性能鉴定建立证明在整个环氧乙烷暴露阶段维持最低气体浓度参数和公差需要进行分析的频率。对气体暴露阶段进行持续监测宜作为确认的一部分,以确定气体浓度在这一阶段

是如何变化的。这一分析结果对正被分析的产品和装载方式都是特定的。在性能鉴定研究中进行的分析宜形成文件化的规范,该规范规定了在常规处理时直接分析的频率。

注 1: 建议至少在环氧乙烷注入结束时或规定的平衡期结束时和气体暴露时间结束时对环氧乙烷气体浓度进行直接分析。

注 2: 在相同环氧乙烷注入压力或重量的情况下,因不同产品和柜内环境存在差异,直接测量的浓度会有较大差异。在性能鉴定中,虽然可以设置环氧乙烷注入压力或重量的参数下限挑战,这个下限挑战可能不足以日常灭菌过程提供下限浓度。所以环氧乙烷浓度范围的建立需要参考日常运行的实际浓度数据分析统计。见附录 A。

根据 GB 18279—2023 中的 9.5.5,按规定时间间隔实施的环氧乙烷取样的频率宜足以充分验证环氧乙烷浓度在整个暴露期间均在规定的范围内。取样频率宜至少为 2 次,第一次在注入气体或规定的平衡期结束时,第二次在移除灭菌剂之前。通常取样频次宜多于 2 次,例如当发生补气后进行取样。如果在注入环氧乙烷后注入惰性气体,则宜能在注入惰性气体结束时获取环氧乙烷浓度数据。

为确保读数能够代表腔室内的实际条件,宜考虑包括但不限于以下因素。

——位置:宜确保测量环氧乙烷浓度、湿度和温度的传感器或取样位置能够代表灭菌器内的环境。如果传感器或取样点位于再循环系统(若采用)内,则其位置宜避开气流的湍流。

——水凝结:传感器或取样点的安装方向宜避免在传感器的读数元件上积聚水或凝结水。

——压力影响:测量仪器宜补偿压力变化的偏差(若采用)。

——温度均匀性:环氧乙烷浓度和湿度的传感器、取样点或取样管可能需要达到或高于规定的过程温度才能给出准确的读数。为此目的,可加热上述传感器和/或取样管。测量设备的位置宜使其不超过规定的最大温度值和最大湿度值。

9.2.1.2 未规定或给出附加指南。

9.2.1.3 未规定或给出附加指南。

9.2.2 安装鉴定

9.2.2.1 未规定或给出附加指南。

9.2.2.2 未规定或给出附加指南。

9.2.2.3 未规定或给出附加指南。

9.2.2.4 未规定或给出附加指南。

9.2.2.5 未规定或给出附加指南。

9.2.2.6 未规定或给出附加指南。

9.3 运行鉴定

9.3.1 灭菌器腔室内的相对湿度可使用位于灭菌器腔室的分析仪器取样点处的已校准电子传感器来验证。气相色谱仪、红外或其他光谱学分析方法的分析仪器比电子传感器更少用并且更复杂。此类分析仪器可由仪器制造商进行校准,并在安装后、在运行鉴定前宜进行验证。

环氧乙烷浓度传感器的校准确认可通过以下几种方式之一进行。一种方法是由分析仪器供应商提供一份可以置于系统中的说明书,以确认校准得到维护。另一种方法是用已知浓度的环氧乙烷气体来校准或验证环氧乙烷浓度传感器,如在固定体积的灭菌器或样品室中。以下为确定环氧乙烷浓度的三种方法:

方法 1——使用理想气体状态方程,该方法基于压力变化和环氧乙烷温度;

方法 2——使用固定体积的腔室(包括连接管路和再循环系统)或样品室并注入一定重量的环氧乙烷;

注 1: 使用方法 1 或方法 2。

注 2: 体积和重量的精确测量对方法 2 的准确性至关重要。

方法 3——测量市售标准浓度的环氧乙烷气体,测得的值 and 标准值进行比对。

如果以下情况得到确认,可使用方法 1 或方法 2 来验证校准:

- a) 正确分析储存容器中的环氧乙烷;
- b) 环氧乙烷混合物在腔室中均匀分布;
- c) 准确测量腔室压力;
- d) 准确测量取样位置处的腔室温度、注入的环氧乙烷重量和环氧乙烷所占据腔室体积。

推荐通过使用理想气体方程和重量/体积计算来确认环氧乙烷浓度。在空灭菌器中,三种方法(理想气体状态方程、重量/体积和直接分析)理论上宜相关。相关性要求宜由用户进行定义和证明。

9.3.2 未规定或给出附加指南。

9.3.3 宜对关键变量,如温度、环氧乙烷浓度、压力、湿度进行在线校准;温度和压力推荐 1 年进行一次校准;环氧乙烷浓度推荐每 6 个月进行一次校准;直接接触环氧乙烷的湿度传感器(如电子传感器)推荐每周进行一次校准,可和标准湿度传感器进行比对,或采用饱和盐溶液湿度表(见表 1)进行比对,对比宜建立合适的接受准则,超出接受准则宜评估风险并予以重新校准;湿度传感器如不直接接触环氧乙烷,推荐每 6 个月进行一次校准。

9.4 性能鉴定

9.4.1 通则

9.4.1.1 以下附加要求适用于采用参数放行的灭菌过程确认:

- 处理期间通过直接测量灭菌器的湿度值和公差;
- 使用分析方法对腔室内气体进行直接分析,测定环氧乙烷浓度值及公差,用于建立环氧乙烷暴露期间的过程规范;
- 从至少两个独立的监测位置记录腔室温度。

注: 见 GB 18279—2023 的 9.5.5。

9.4.1.2 性能鉴定包括微生物性能鉴定和物理性能鉴定。GB 18279—2023 中采用参数放行的微生物性能鉴定和采用生物指示物放行的微生物性能鉴定是一样的,采用参数放行的物理性能鉴定宜至少增加如下要求:

- 处理期间通过直接测量的灭菌器腔室湿度;
- 通过直接分析灭菌器气体测定的环氧乙烷浓度;
- 从至少两个独立的监测位置记录的腔室温度。

9.4.1.3 未规定或给出附加指南。

9.4.1.4 未规定或给出附加指南。

9.4.1.5 在性能鉴定中使用的装载密度、材料组成和装载方式宜根据在常规生产中使用的装载密度、材料组成和装载方式的变化范围进行定义并涵盖。性能鉴定中使用的装载选择宜合理并形成文件,宜包括对最大和最小装载方式的考虑。

在性能鉴定中,相对于灭菌器中的条件,宜建立产品、包装、装载密度和装载方式之间的关联关系,并显示其再现性。此关系数据将用于建立常规生产周期和参数放行的装载方式参数。宜建立程序以确保每个装载符合所定义的装载方式参数。

宜证明包装尺寸、包装重量、材料和托盘密度等变量是合理的并包含在确认方案中。

9.4.1.6 对于差异显著的装载方式,由于装载差异会影响测得的湿度和环氧乙烷浓度水平,这些差异宜在性能鉴定中考虑。这些差异可能包括不同的装载体积、不同的装载密度或装载吸收特性的差异。装载变量如托盘数量、重量、托盘密度的标准宜作为性能鉴定的一部分进行评估,以确保产品的无菌保证

水平和过程参数不受影响。

9.4.1.7 未规定或给出附加指南。

9.4.1.8 未规定或给出附加指南。

9.4.1.9 未规定或给出附加指南。

9.4.1.10 未规定或给出附加指南。

9.4.2 性能鉴定——微生物

9.4.2.1 在初始微生物性能鉴定期间,可在下限控制参数下运行灭菌周期,以建立环氧乙烷浓度、腔室温度和腔室湿度的最低常规规范要求。当使用下限控制参数时,宜考虑会增加过程挑战装置中生物指示物的生长概率。

若初始微生物性能鉴定周期未在下限控制参数下运行,则可能需要运行附加的微生物性能鉴定周期以确定环氧乙烷浓度、腔室温度和腔室湿度的最低常规规范要求。

9.4.2.2 未规定或给出附加指南。

9.4.2.3 未规定或给出附加指南。

9.4.2.4 未规定或给出附加指南。

9.4.2.5 未规定或给出附加指南。

9.4.2.6 未规定或给出附加指南。

9.4.3 性能鉴定——物理

9.4.3.1 在初始物理性能鉴定期间,可在上限控制参数下运行灭菌周期,以建立环氧乙烷浓度和灭菌器湿度的最高常规规范要求。

最高环氧乙烷浓度能得到物理性能鉴定研究的支持。若首次物理性能鉴定周期未在上限控制参数下运行,则可能需要以上限控制参数运行附加的物理性能鉴定周期,以确定常规规范中上限环氧乙烷浓度要求。

9.4.3.2 未规定或给出附加指南。

9.5 确认的评审和批准

9.5.1 确认报告宜汇编获得的数据结果以及建立的温度、湿度和环氧乙烷浓度的过程规范。

注:常规灭菌过程获得的数据用于建立关键过程参数的变化范围和协助建立参数放行的过程规范。见附录 A。

9.5.2 未规定或给出附加指南。

9.5.3 未规定或给出附加指南。

9.5.4 未规定或给出附加指南。

9.5.5 宜收集数据,至少包括以下内容。

- a) 处理阶段直接测量的腔室湿度值及公差。
- b) 使用分析方法对腔室气体进行直接分析,从而确定的环氧乙烷浓度值及公差,以建立常规处理过程规范。宜按规定时间间隔进行取样,充分验证在整个暴露期间所需的条件。
- c) 从两个独立的监测位置记录的腔室温度。

宜建立证明在整个环氧乙烷暴露阶段中均能维持最低气体浓度时需进行分析的频率。在气体暴露阶段进行监视,以证明气体浓度在这一阶段是如何变化的。这一分析结果对正被分析的产品和装载方式都是特定的。进行的分析可形成文件化的规范,规定在常规处理中宜直接分析的频率。

环氧乙烷气体浓度的测量受一些因素的影响,包括设备能力、过程参数均匀性以及腔室环氧乙烷混合气体的复杂性。腔室环氧乙烷测量和浓度均匀性取决于:

- a) 确定注入环氧乙烷的组成和重量;

- b) 腔室气体的均匀混合(通过腔室内循环系统);
- c) 确定腔室温度;
- d) 灭菌装载对环氧乙烷的选择性吸收。

使用含有稀释剂的环氧乙烷混合气会带来额外的潜在问题。因此,在注入环氧乙烷或环氧乙烷混合气和在腔室达到环氧乙烷气体浓度均匀之间可能发生时间延迟,尤其是对于单点注入环氧乙烷的情况,相对于多点注入或将环氧乙烷注入再循环系统的情况,更是如此。

在环氧乙烷暴露期间,宜考虑测量的环氧乙烷浓度的变化。这些浓度的变化是由于装载吸收环氧乙烷以及环氧乙烷浓度随着时间的推移在腔室中平衡所致。这将取决于装载方式、材料和灭菌周期设计。例如,低密度的装载能够比高密度装载更快地达到平衡。此外,在设计注入惰性气体的灭菌周期中,测得的环氧乙烷浓度可能在惰性气体注入后发生变化,然后在环氧乙烷暴露期间上升。

在确定分析频率时,宜考虑上述因素。这也可能包括在环氧乙烷暴露开始时建立平衡期,以允许灭菌器内的气体混合物达到平衡。

9.5.6 未规定或给出附加指南。

10 常规监视和控制

10.1 未规定或给出附加指南。

10.2 未规定或给出附加指南。

10.3 未规定或给出附加指南。

10.4 未规定或给出附加指南。

10.5 见 GB 18279—2023 中的 D.10.5。

11 产品的灭菌放行

11.1 对于参数放行,产品的常规无菌放行是基于物理处理参数符合在确认过程中建立的所有规范的合格证明。产品放行仅基于对处理记录的评审,而非基于对处理记录和生物指示物的检测结果的评审。宜由经授权的人员进行文件化评审。

依据 GB 18279—2023 中的第 11 章,参数放行与生物指示物放行除评审相同的过程参数之外,还需要另外评审来自第二个位置的腔室温度传感器的数据、在处理期间直接测量的湿度以及在环氧乙烷暴露期间直接测量的环氧乙烷浓度。

如果控制传感器或监测传感器不符合规范并且调查无法确定腔室读数的准确性,则装载是不合格的。

见 GB 18279—2023 中的 D.11.1。

11.2 当过程参数超过其控制上限或下限时,宜启动调查以确定不合格的原因。宜隔离灭菌后的产品,直到安全性评估得出结果。

如果控制参数在规范范围内,但环氧乙烷和/或湿度监测数据不符合规范,则调查宜包括装载方式。这可能是由于装载与初始确认期间使用的装载具有不同的吸收特性。

根据调查结果,考虑继续采用参数放行、回到生物指示物放行或暂停灭菌处理。一旦采取适当的纠正和/或纠正措施,可重新采用参数放行。

由于许多灭菌过程设计为故障安全型,因此放行准则考虑灭菌有效性和对产品的影响是很重要的。这对于在处理过程偏差时采取最适当的方案至关重要。例如,若由于抽真空的问题导致暴露时间超过规范,则会产生额外的杀灭力。重新处理装载可能不是最适当的方案,或者可评估偏差对产品功能性和/或环氧乙烷残留的影响。

若控制传感器或监测传感器数据不符合规范并且调查无法确定腔室读数的准确性,则装载为不合格。

若温度、湿度或环氧乙烷测量装置发生故障,则可在测量装置修理期间使用生物指示物放行。对不合格测量装置进行更换或修理并重新校准后,可重新采用参数放行。

不符合参数放行规范的过程不宜基于生物指示物的检测结果放行。此外,参数放行不宜用于放行生物指示物的检测结果失败的过程。

作为参数放行的替代,重复灭菌的装载可采用生物指示物放行。

11.3 未规定或给出附加指南。

11.4 未规定或给出附加指南。

12 保持灭菌过程有效性

12.1 通则

12.1.1 可对关键参数进行趋势分析,包括湿度和环氧乙烷浓度,以确认过程处于控制状态。也将为满足开展灭菌过程年度评审(GB 18279—2023 中的 12.3.1)的要求提供参考数据。

12.1.2 宜根据仪器制造商的说明和基于仪器性能的风险评估,建立适当的初始校准间隔和常规的校准或验证间隔。

如可证明传感器系统在完整浓度范围内,替代气体和环氧乙烷具有等效性,也可使用替代气体进行环氧乙烷分析仪器的校准。

12.2 设备维护

12.2.1 未规定或给出附加指南。

12.2.2 未规定或给出附加指南。

12.2.3 未规定或给出附加指南。

12.2.4 未规定或给出附加指南。

12.3 再鉴定

12.3.1 规定或给出附加指南。

——如使用过度杀灭半周期法确认灭菌过程杀灭率,宜每年至少进行一次内部过程挑战装置生物指示物无菌检查全部阴性的半周期;每两年至少进行一次产品无菌检查全部阴性的部分周期,复核产品和内部过程挑战装置的抗性关系依然有效。

——如使用周期计算法确认灭菌过程杀灭率,宜每年至少进行一次内部过程挑战装置生物指示物无菌检查全部阴性的部分周期;每两年至少进行一次产品无菌检查全部阴性的部分周期,复核产品和内部过程挑战装置的抗性关系依然有效。

12.3.2 未规定或给出附加指南。

12.3.3 未规定或给出附加指南。

12.3.4 未规定或给出附加指南。

12.4 变更评估

12.4.1 如进行性能鉴定以变更过程参数,则宜进行统计分析或记录技术理由,以证明提议的变更不会对过程产生不利影响。

12.4.2 未规定或给出附加指南。

12.4.3 未规定或给出附加指南。

12.4.4 未规定或给出附加指南。

12.4.5 未规定或给出附加指南。

12.4.6 未规定或给出附加指南。

12.5 等效评价

12.5.1 过程等效可用于采用参数放行的灭菌过程。用简化的微生物性能鉴定和物理性能鉴定时宜考虑的因素包括：

- a) 用于测量腔室温度、湿度和环氧乙烷浓度的测量设备的类型和安装方式；
- b) 与腔室体积相关的装载方式的相似性。

12.5.2 未规定或给出附加指南。

13 GB 18279—2023 附录 A

未规定或给出附加指南。

14 GB 18279—2023 附录 B

14.1 [B.1] 未规定或给出附加指南。

14.2 [B.2]

14.2.1 [B.2.1] 未规定或给出附加指南。

14.2.2 [B.2.2] 未规定或给出附加指南。

14.2.3 [B.2.3] 未规定或给出附加指南。

14.2.4 [B.2.4] 当使用半周期法对参数放行的环氧乙烷过程进行确认时，考虑温度、湿度/蒸汽注入和/或环氧乙烷注入的设定值是很重要的。宜选择这些数据以建立支持常规监测和控制的最低规范。

14.2.5 [B.2.5] 当使用周期算法对参数放行的环氧乙烷过程进行确认时，考虑温度、湿度/蒸汽注入和/或环氧乙烷注入的设定值是很重要的。宜选择这些数据以建立支持常规监测和控制的最低规范。

附录 A
(资料性)

基于常规处理数据建立的参数放行规范

A.1 概述

如灭菌过程的硬件和软件满足本文件的技术要求,已按照本文件前文对灭菌过程的灭活率进行了过程开发,已按照 GB 18279—2023 中的附录 A 或附录 B 进行了过程确认,采用生物指示物放行,则可对常规灭菌数据进行统计分析,从而建立参数放行规范。

可记录和分析常规处理数据,以建立常规处理中根据装载方式变化呈现的腔室温度、湿度和环氧乙烷浓度的变化范围。然后,可将这些常规灭菌的统计数据与相关的性能鉴定数据一起用于数据分析制定参数放行规范。收集这些数据期间处理过的灭菌装载将使用生物指示物放行。

A.2 程序

A.2.1 概述

以下是在评审常规处理数据的基础上建立参数放行规范时可考虑的过程。

A.2.2 评审的周期数

常规周期评审规定的周期数或定义的期限范围宜形成文件并证明合理性。如预计将有许多不同的装载方式可用于常规处理,则可要求更多常规过程周期数以建立反映装载变化范围的规范。

基于统计的需要,周期数宜不少于 30 批。

注:基于零缺陷检验,通常会根据给定的置信水平和可信度来确定所需的样本量 n ,其公式为:

$$n = \ln(1 - C) / \ln R$$

式中:

C ——置信水平;

R ——可信度。

当置信水平为 0.95 时,可信度为 0.90,对应样本量 $n = \ln(1 - 0.95) / \ln 0.90 = 29$ 。

A.2.3 需收集的数据

A.2.3.1 温度

已使用 GB 18279—2023 中的附录 A 或附录 B 确定了腔室温度规范。现有规范将保持不变,无需额外数据。最低和最高温度规范宜得到性能鉴定研究的支持,例如最低温度评估杀灭率和最高温度评估产品/包装功能。

A.2.3.2 湿度

宜记录处理结束或环氧乙烷注入前的湿度。这可测量并记录为相对湿度(%)或绝对湿度(例如 mg/L)。最低和最高湿度规范宜得到性能鉴定研究的支持,例如最低湿度以评估杀灭率和最高湿度以评估产品/包装功能。

A.2.3.3 环氧乙烷浓度

在暴露阶段,环氧乙烷浓度可能受到过程设计、装载吸收和补气(若采用)的影响,宜考虑以下阶段:

- 环氧乙烷注入结束时的环氧乙烷浓度；
- 惰性气体注入后的环氧乙烷浓度(若采用)；
- 平衡期后的环氧乙烷浓度(若采用)；
- 气体暴露结束时的环氧乙烷浓度；
- 整个暴露阶段的平均环氧乙烷浓度。

最低和最高环氧乙烷浓度规范宜得到性能鉴定研究的支持；最低浓度以评估杀灭力和最高浓度评估对产品/包装功能和产品环氧乙烷残留量。

A.2.4 制定参数放行规范

A.2.4.1 概述

通过分析 A.2.3 中获得的数据,可以建立温度、湿度和环氧乙烷浓度的规范。

A.2.4.2 分析和规范开发

一个分析数据和建立规范的简单技术是:

- 建立数据集的最小值、最大值、平均值和标准偏差；
- 根据平均值 $\pm$ 规定倍数的标准偏差(一般 3 倍)建立上下规范。

过程能力计算也可用于进一步理解所开发规范的过程能力。

用于数据分析和制定规范的统计技术宜证明是合理的。

A.2.4.3 温度

腔室温度的规范与传统的生物指示物放行过程相同。

A.2.4.4 湿度

处理期间的腔室湿度规范可通过以下一种或多种方法确定:

- 处理的开始,处理的结束或同时；
- 处理期间的规定间隔。

注入蒸汽后可需要一个平衡期。

A.2.4.5 环氧乙烷浓度

环氧乙烷浓度规范可为以下一项或多项:

- 环氧乙烷注入结束时的环氧乙烷浓度；
- 规定的平衡期结束时的环氧乙烷浓度；
- 暴露时间结束时的环氧乙烷浓度；
- 整个暴露时间内的平均环氧乙烷浓度。

A.2.5 确认微生物性能鉴定周期

为了建立参数放行的最低规范下处理的常规过程可获得要求的无菌保证水平的客观证据,建议对一个或多个参数设定(温度、湿度和/或环氧乙烷浓度)在最低规范下进行至少一次微生物性能鉴定周期,以确认其可获得规定的芽孢对数下降值(SLR)。

参 考 文 献

- [1] GB/T 16886.7 医学器械生物学评价 第7部分:环氧乙烷灭菌残留量
 - [2] GB/T 19022 测量管理体系 测量过程和测量设备的要求
 - [3] GB/T 19972—2018 医疗保健产品灭菌 生物指示物 选择、使用和结果判断指南
 - [4] ISO 11139:2018 Sterilization of health care products—Vocabulary of terms used in sterilization and related equipment and process standards
-

