

2006 年 8 月

ICS 11.080.01

取代 EN 554: 1994

英文版

保健产品的灭菌 - 湿热 - 第 1 部分:
开发, 验证和例行要求
控制医疗设备的灭菌过程 (ISO 17665-
1:2006)

杀菌 des sanits 产品 - Chaleur humide -
Partie 1: Exigences pour le developpement, la
validation et
处理常规和常规处理

Sterilization von Produkten für die
Gesundheitsfürsorge -
Feuchte Hitze - Teil 1: Anforderungen an die
Entwicklung,
Validierung und Lenkung der Anwendung eines

该欧洲标准于 2006 年 7 月 14 日获得 CEN 批准。

CEN 成员必须遵守 CEN / CENELEC 内部条例, 该条例规定了在不作任何改动的情况下使本欧洲标准成为国家标准的地位的条件。有关此类国家标准的最新清单和参考书目可向中央秘书处或任何 CEN 成员申请获得。

本欧洲标准有三种正式版本 (英文, 法文, 德文)。由 CEN 成员负责翻译成其本国语言并通知中央秘书处的任何其他语言的版本与官方版本具有相同的地位。

CEN 成员是奥地利, 比利时, 塞浦路斯, 捷克共和国, 丹麦, 爱沙尼亚, 芬兰, 法国, 德国, 希腊, 匈牙利, 冰岛, 爱尔兰, 意大利, 拉脱维亚, 立陶宛, 卢森堡, 马耳他, 荷兰, 挪威, 波兰的国家标准机构, 葡萄牙, 罗马尼亚, 斯洛伐克, 斯洛文尼亚, 西班牙, 瑞典, 瑞士和英国。



欧洲标准化委员会欧洲标准化委员会欧洲标准化委员会

管理中心: rue de Stassart, 36 B-1050 布鲁塞尔

前言

本文件 (EN ISO 17665-1: 2006) 由技术委员会 ISO / TC 198 “医疗保健产品的灭菌” 与技术委员会 CEN / TC 204 “医疗器械灭菌” 合作编制，秘书处已举办由 BSI。

本欧洲标准最迟应在 2007 年 2 月前发布相同的文本或背书给予国家标准的地位，并且最迟在 2009 年 8 月之前撤销相互冲突的国家标准。

本文件取代 EN 554: 1994。

本文件是根据欧盟委员会和欧洲自由贸易协会给予 CEN 的授权编制的，并支持欧盟指令的基本要求。

有关与欧盟指令的关系，请参阅资料性附录 ZA，这是本文档的一个组成部分。

根据 CEN / CENELEC 内部规定，下列国家的国家标准组织必须执行本欧洲标准：奥地利，比利时，塞浦路斯，捷克共和国，丹麦，爱沙尼亚，芬兰，法国，德国，希腊，匈牙利，冰岛，爱尔兰，意大利，拉脱维亚，立陶宛，卢森堡，马耳他，荷兰，挪威，波兰，葡萄牙，罗马尼亚，斯洛伐克，斯洛文尼亚，西班牙，瑞典，瑞士和英国。

背书通知

ISO 17665-1: 2006 的文本已经被 CEN 批准为 EN ISO 17665-1: 2006，没有任何修改。

附件 ZA

(资料)

这个欧洲标准与基本要素之间的关系

欧盟指令 90/385 / EEC, 93/42 / EEC 和 98/79 / EEC 的要求

本欧洲标准是根据欧洲委员会和欧洲自由贸易协会赋予 CEN 的授权编制的，旨在提供符合新方法指令欧盟指令 90/385 / EEC, 93/42 / EEC 基本要求的方法和 98/79 / EC。

一旦根据该指令在欧洲共同体官方公报中引用了此欧洲标准并且已在至少一个成员国中作为国家标准实施，则遵守本标准的规范性条款（如表 ZA.1 所示）赋予在本标准范围内，推定符合该指令的相关基本要求和相关 EFTA 规定。

表 ZA.1 - 本欧洲标准与指令 90/385 / EEC 之间的对应关系，
93/42 / EEC 和 98/79 / EC

本 EN 的条款/子条款	指令 90/385 / EEC 的基本要求 (ERs)	指令 93/42 / EEC 的基本要求 (ERs)	指令 98/79 / EC 的基本要求 (ERs)	合格备注/笔记
4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12	7	8.3	B.2.3	部分
4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12		8.4	B.2.4	部分

警告：其他要求和其他欧盟指令可能适用于本欧洲标准范围内的产品。

保健品的灭菌 - 湿热 -

第 1 部分:

医疗器械消毒过程的开发, 验证和常规控制
的要求

杀菌 des sanits 产品 - Chaleur humide -

*Partie 1: Exigences pour le développement, la validation et le
contrôle de routine de un dede des des despositposits medicaux*

PDF 免责声明

该 PDF 文件可能包含嵌入式字体。根据 Adobe 的许可政策，可以打印或查看该文件，但不得编辑，除非嵌入的字体被许可并安装在执行编辑的计算机上。在下载此文件时，各方在此承担不侵犯 Adobe 许可政策的责任。ISO 中央秘书处不承担这方面的责任。

Adobe 是 Adobe Systems Incorporated 的商标。

用于创建此 PDF 文件的软件产品的详细信息可以在相关文件的常规信息中找到：PDF 创建参数已针对打印进行了优化。我们已经尽力确保该文件适合 ISO 成员机构使用。如果发现与此有关的问题，请通知中央秘书处，地址如下。

© ISO 2006

版权所有。除非另有规定，否则本出版物的任何部分均不得以任何形式或通过任何电子或机械手段（包括影印和缩微胶片）复制或传播，未经以下地址的 ISO 或 ISO 的成员机构请求者。

ISO 版权局

案例分析 56•CH-1211 日内瓦 20

联系电话。 +41 22 749 01 11

传真+41 22 749 09 47

电子邮件 copyright@iso.org

卷筒纸 www.iso.org

内容	页
前言	v
介绍	vi
1 范围	1
1.1 夹杂物	1
1.2 排除	1
2 规范性参考文献	2
3 术语和定义	3
4 质量管理体系要素	10
4.1 文档	10
4.2 管理责任	10
4.3 产品实现	10
4.4 测量分析和改进 - 控制不合格产品	10
5 灭菌剂特性	11
5.1 消毒剂	11
5.2 杀微生物效力	11
5.3 材料的影响	11
5.4 环境考虑	11
6 工艺和设备表征	11
6.1 处理	11
6.1.1 一般	11
6.1.2 饱和蒸汽过程	12
6.1.3 包含产品流程	12
6.2 设备	13
7 产品定义	14
8 流程定义	15
9 验证	17
9.1 一般	17
9.2 安装资格 (IQ)	17
9.2.1 设备	17
9.2.2 安装	17
9.2.3 功能	17
9.3 运营资质 (OQ)	18
9.4 绩效资格 (PQ)	18
9.5 审查和批准验证	19
10 常规监测和控制	20
11 消毒产品释放	21
12 保持过程有效性	21
12.1 证明持续的有效性	21
12.2 重新校准	21
12.3 设备的维护	21
12.4 重新鉴定	22
12.5 评估变化	22
附录 A (资料性) 指南	23
附录 B (资料性附录) 基于微生物种群在其自然状态下灭活的过程定义 (基于生物负荷的方法)	27

附件 C (资料性附录) 基于灭活参考微生物的过程定义和生物负载知识, 对待灭菌的产品 (基于生物负载/生物指示的组合方法)	28
附件 D (资料性附录) 基于灭活参照的保守过程定义 微生物 (过量杀菌方法)	29
附录 E (资料性附录) 操作周期	31
参考书目	36

前言

ISO（国际标准化组织）是国际标准组织（ISO 成员机构）的全球联合会。制定国际标准的工作通常通过 ISO 技术委员会进行。对建立技术委员会的主题感兴趣的每个成员团体均有权参加该委员会的代表。与 ISO 有联系的国际组织，政府和非政府组织也参与了这项工作。ISO 与国际电工委员会（IEC）就电工标准化的所有事宜密切合作。

国际标准是根据 ISO / IEC 指令第 2 部分给出的规则起草的。

技术委员会的主要任务是制定国际标准。技术委员会通过的国际标准草案分发给各成员机构进行投票。作为国际标准出版需要至少 75% 的成员机构投票批准。

请注意本文件的某些内容可能成为专利权的主题。ISO 不负责识别任何或所有此类专利权。

ISO 17665-1 由 ISO / TC 198 技术委员会制定，保健产品灭菌。

ISO 17665-1 的第一版取消并取代了 ISO 11134: 1994 和 ISO 13683: 1997，两者均经过技术修订。

ISO 17665 由以下部分组成，总标题为保健产品灭菌 - 湿热：

- 第 1 部分：医疗器械消毒过程的开发，验证和常规控制要求
- 第 2 部分：关于应用 ISO 17665-1 的指南

介绍

无菌医疗器械是不含有活力微生物的器械。规定灭菌过程验证和常规控制要求的国际标准要求，在需要供应无菌医疗器械时，灭菌前医疗器械的偶然微生物污染应尽量减少。即使如此，在标准生产条件下根据质量管理体系要求（例如参见 ISO 13485）生产的医疗设备在灭菌之前可能具有微生物，尽管数量很少。这些产品是非无菌的。灭菌的目的是灭活微生物污染物，从而将未灭菌的产品转化为无菌产品。

通过用于灭菌医疗装置的物理和/或化学试剂灭活微生物纯培养物的动力学通常可以通过存活的微生物数量与用灭菌剂处理的程度之间的指数关系来描述；不可避免地这意味着无论施用的处理程度如何，微生物总有可能存活。对于给定的治疗，存活的可能性由微生物的数量和抗性以及治疗过程中生物体存在的环境决定。因此，无法保证受到灭菌处理的群体中的任何一种产品的无菌性，并且处理群体的无菌性是根据产品上存在有活力的微生物的可能性来定义的。

ISO 17665 描述了要求，如果符合，将提供用于消毒具有适当的杀微生物活性的医疗装置的湿热消毒过程。此外，符合要求可确保此项活动的可靠性和可重复性，从而可以合理地置信地预测在灭菌后产品上存在有活性微生物的可能性较低。规定这种可能性是管理当局的事情，并且可能因国家而异（参见例如 EN 556-1 和 ANSI / AAMI ST67）。

ISO 9001 给出了设计和开发，生产，安装和维修质量管理体系的一般要求，ISO 13485 给出了医疗器械生产质量管理体系的具体要求。质量管理体系标准认识到，对于某些在制造过程中使用的过程，该过程的有效性不能通过后续的产品检查和测试得到充分验证。灭菌是这种过程的一个例子。由于这个原因，灭菌过程被验证使用，灭菌过程的性能是常规监测和设备维护。

接触经过适当验证，精确控制的灭菌过程并不是提供可靠保证的唯一因素，因为该产品是无菌的，在这方面适合其预期用途。因此需要注意一些因素，包括：

- a) 进入的原材料和/或组件的微生物状态；
- b) 产品上使用的任何清洁和消毒程序的验证和常规控制；
- c) 对产品的生产，组装和包装环境的控制；
- d) 设备和过程的控制；
- e) 控制人员及其卫生；
- f) 产品包装的方式和材料；
- g) 产品储存的条件。

待消毒产品的污染类型会有所不同，这会影响灭菌过程的有效性。优选的是，根据制造商的说明（参见 ISO 17664）已经用于医疗保健环境中并且正在提交用于重新消毒的产品被视为特殊情况。尽管应用了清洁工艺，但这类产品仍有可能具有各种各样的污染微生物和残留的无机和/或有机污染物。因此，必须特别注意在后处理过程中使用的清洁和消毒过程的验证和控制。

ISO 17665 的这一部分描述了确保与湿热灭菌过程相关的活动正确执行的要求。这些活动在文件化的工作程序中进行了描述，这些程序旨在证明湿热灭菌过程在处理变量落入预定限制范围内的处理过程中始终如一地生产无菌产品。

这些要求是 ISO 17665 本部分的规范性部分，要求遵守。信息性附录中给出的指导不是规范性的，不作为审核员的核对清单提供。指南提供了被认为是符合要求的适当手段的解释和方法。如果这些方法能够有效地符合本部分 ISO 17665 的要求，可以使用指南中给出的方法以外的方法。

灭菌过程的开发，验证和日常控制包括许多离散但相互关联的活动，例如校准，维护，产品定义，过程定义，安装鉴定，操作鉴定和性能鉴定。虽然 ISO 17665 的本部分要求的活动已经组合在一起并以特定的顺序呈现，ISO 17665 的这部分内容并不要求活动按照它们的顺序进行。所需的活动不一定是顺序的，因为开发和验证程序可能是迭代的。执行这些不同活动可能会涉及许多单独的個人和/或组织，他们每个人都从事一项或多项活动。本部分 ISO 17665 没有具体规定个人或组织开展活动。

保健品的灭菌 - 湿热 -

第 1 部分:

医疗器械消毒过程的开发, 验证和常规控制的要求

1 范围

1.1 夹杂物

1.1.1 ISO 17665 的本部分规定了医疗器械湿热消毒过程的开发, 验证和常规控制的要求。

注: 尽管 ISO 17665 的本部分的范围仅限于医疗设备, 但它规定了要求并提供了可能适用于其他健康护理产品的指导。

1.1.2 本部分涵盖的湿热灭菌过程包括但不限于:

- a) 饱和蒸汽排气系统;
- b) 饱和蒸汽活性空气清除系统;
- c) 空气蒸汽混合物;
- d) 水喷雾;
- e) 浸水。

另请参见附件 E。

1.2 排除

1.2.1 ISO 17665 的这一部分没有规定灭活海绵状脑病如瘙痒病, 牛海绵状脑病和克雅氏病的病原体的开发, 验证和常规控制的要求。特定国家已经制定了具体的建议, 用于处理可能受到这些试剂污染的材料。

另请参见 ISO 22442-1, ISO 22442-2 和 ISO 22442-3。

1.2.2 ISO 17665 的这一部分不适用于基于湿热与其他杀生物剂 (例如甲醛) 组合作为灭菌剂的灭菌工艺。

1.2.3 ISO 17665 的这一部分没有详细说明将医疗器械指定为“无菌”的具体要求。

注意请注意国家或地区对医疗器械指定为“无菌”的要求。请参阅 EN 556-1 或 ANSI / AAMI ST67。

1.2.4 本部分 ISO 17665 没有规定质量管理体系来控制医疗器械生产的各个阶段。

注：ISO 17665 的本部分不要求在生产过程中拥有完整的质量管理体系，但质量管理体系中控制灭菌过程所需最低限度的要素在文本的适当位置进行了规范性引用（特别参见第 4 章）。注意质量管理体系标准（见 ISO 13485），该体系控制医疗器械生产的各个阶段，包括灭菌过程。区域和国家提供医疗器械的规定可能需要实施完整的质量管理体系，并由第三方对该体系进行评估。

1.2.5 ISO 17665 的本部分没有规定与湿热杀菌设施的设计和相关的职业安全要求。

注：操作安全要求在 IEC 61010-2-040 中规定。此外，一些国家还存在安全条例。

2 规范性参考文献

以下参考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，仅注明引用的版本。凡是不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有修改单）适用于本文件。

ISO 10012, 测量管理体系 - 测量过程和测量设备的要求

ISO 11138-1, 卫生保健产品的灭菌 - 生物指示物 - 第 1 部分：一般要求

ISO 11138-3, 卫生保健产品的灭菌 - 生物指示器 - 第 3 部分：湿热灭菌过程的生物指示剂

ISO 11140-1, 医疗保健产品的灭菌 - 化学指示剂 - 第 1 部分：一般要求

ISO 11140-3, 医疗保健产品的灭菌 - 化学指示器 - 第 3 部分：用于 Bowie 和 Dick 蒸汽渗透试验的 2 级指示器系统

ISO 11140-4, 医疗保健产品的灭菌 - 化学指示剂 - 第 4 部分：用于检测蒸汽渗透的 Bowie 和 Dick 测试的替代方法的第 2 类指示剂

ISO 11140-5, 医疗保健产品的灭菌 - 化学指示器 - 第 5 部分：Bowie 和 Dick 空气清除测试表和包装的 2 级指示器

ISO 11607-1, 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, 最终灭菌医疗器械包装 - 第 2 部分：成型，密封和装配过程的验证要求

ISO 11737-1, 医疗器械灭菌 - 微生物方法 - 第 1 部分：产品上微生物种群的测定

ISO 11737-2, 医疗器械灭菌 - 微生物方法 - 第 2 部分：灭菌过程验证中进行的无菌试验

ISO 13485: 2003, 医疗设备 - 质量管理体系 - 监管目的的要求

ISO 17664 医疗器械灭菌 - 制造商提供的用于处理可再消毒医疗器械的信息

3 术语和定义

就本文件而言，下列术语和定义适用。

3.1

空气探测器

该装置设计用于检测蒸汽和冷凝物流中或灭菌室内不凝气体的存在

3.2

自动控制器

(消毒)装置，其响应于预定的操作循环变量，依次操作灭菌器通过操作循环的所需阶段，

3.3

生物负荷

在产品上和/或无菌屏障系统上和/或中的活微生物群体[ISO / TS 11139: 2006, 定义 2.2]

3.4

生物指标

含有活菌的测试系统对指定的灭菌过程提供确定的抗性

[ISO / TS 11139: 2006, 定义 2.3]

3.5

校准

在特定条件下建立的一组操作，这些操作在测量仪器或测量系统指示的数量值或物质测量或参考材料表示的数值与由标准实现的相应数值之间的关系

[VIM: 1993, 定义 6.11]

3.6

化学指标非生物指标

测试系统能够根据暴露于过程的化学或物理变化揭示一个或多个预定义过程变量的变化

[ISO / TS 11139: 2006, 定义 2.6]

3.7

包含产品

产品，在灭菌过程的任何阶段，灭菌器内的环境不会与产品直接接触

注：灭菌器内的环境仅用于加热和冷却目的，而不是达到灭菌效果；例如密封瓶中的溶液。

3.8

更正

采取措施消除检测到的不合格

注意可以结合纠正措施进行更正。

[ISO 9000: 2005, 定义 3.6.6]

3.9

纠正措施

采取措施消除检测到的不合格情况或其他不良情况的原因注 1：不合格可能存在多种原因。

注 2 采取纠正措施防止再发生，而采取预防措施防止发生。注 3：纠正和纠正措施之间有区别。

[ISO 9000: 2005, 定义 3.6.5]

3.10

D值D₁₀值

时间或剂量以达到在所述条件下灭活 90%的测试微生物群体所需的时间或剂量

[ISO / TS 11139: 2006, 定义 2.11]

注：就 ISO 17665 的本部分而言，“值”是指实现 90%减少所需的曝光量。

3.11

发展

阐述规范的行为[ISO / TS 11139: 2006, 定义 2.13]

3.12

环境控制

应用工程和/或程序系统将特定区域的条件维持在规定的限度内

注：此类系统可能包括空气和液体过滤器，表面消毒，防护服和管理程序。

[ISO / TS 11139: 2006, 定义 2.16]

3.13

平衡时间

在达到参考测量点的灭菌温度和达到灭菌负载内所有点的灭菌温度之间所经过的时间

3.14

建立

通过理论评估确定并通过实验确认[ISO / TS 11139: 2006, 定义 2.17]

3.15

曝光时间

期间，工艺参数保持在规定的公差内[ISO / TS 11139: 2006, 定义 2.18]

3.1 故障

一个或多个工艺参数处于其指定的容差范围之外，

[ISO / TS 11139: 2006, 定义 2.19]

3.17***F₀*值**

灭菌过程的微生物致死性，以 121.1℃ 时的等效时间（分钟）表示，参考 *a_z* 值为 10℃ 的微生物

3.18**保健产品 (s)**

包括体外诊断医疗设备或医疗产品在内的医疗设备（一个或多个），包括生物药品（一个或多个）

[ISO / TS 11139: 2006, 定义 2.20]

3.19**持有时间**

（灭菌）期间，其中参考测量点处的温度和灭菌负载内所有点处的温度连续处于灭菌温度带内

3.20**安装资格 IQ**

获取并记录设备已按照其规格提供和安装的证据的过程

[ISO / TS 11139: 2006, 定义 2.22]

3.21**负载配置**

灭菌室内的固定腔室部件的特定配置和用于灭菌的产品的数量，类型，分布和方向

3.22**保养**

（消毒）将所有技术和相关的行政行为组合起来，旨在将物品保留在/或将其恢复到可以履行其所需功能的状态

3.23**医疗装置**

仪器，设备，器具，机器，器具，植入物，体外试剂或校准品，软件，材料或其他相关物品，制造商打算单独或组合使用，用于人类用于一种或多种特定用途 (s)

- 诊断，预防，监测，治疗或缓解疾病；
- 诊断，监测，治疗，减轻或补偿伤害；
- 调查，替换，修改或支持解剖或生理过程；
- 支持或维持生命；
- 控制概念；
- 医疗器械的消毒；
- 通过对从人体获得的标本进行体外检查，为医疗目的提供信息；

并且通过药理学，免疫学或代谢手段没有达到其在人体内或人体上的主要预期作用，但是可以通过这种手段辅助其功能

[ISO 13485: 2003, 定义 3.7]

注：ISO 13485: 2003 的定义由全球协调工作组 (GHTF 2002) 制定。

3.24

测量链

测量仪器或测量系统的一系列元素，它构成从输入（测量量）到输出（测量结果）的测量信号的路径，

3.25

微生物

微观尺寸的实体，包括细菌，真菌，原生动物和病毒

注：具体标准可能不需要证明灭菌过程在灭活上述定义中确定的所有类型的微生物方面的有效性，以验证和/或常规控制灭菌过程。

[ISO / TS 11139: 2006, 定义 2.26]

3.26

湿热

为了实现微生物致死性，在作为蒸汽或液态水提供的水分存在下的热能

3.27

不凝气体

空气和/或其他在饱和蒸汽过程条件下不会液化的气体

3.28

运营资质 OQ

获取和记录安装设备在按照其操作程序使用时在预定限制内运行的证据的过程

[ISO / TS 11139: 2006, 定义, 2.27]

3.29

运行周期

按照规定的顺序完成整套过程阶段 [IEC 61010-2-040: 2005]

3.30

包装系统

无菌屏障系统和保护性包装的组合 [ISO / TS 11139: 2006, 定义,

2.28]

3.31

绩效资格 PQ

获取和记录证据，证明设备按照操作程序安装和操作，始终按照预定标准执行，从而使产品符合其规格

[ISO / TS 11139: 2006, 定义 2.30]

3.32**预防措施**

采取措施消除潜在不合格或其他不良情况的原因注 1： 可能存在不合格的原因不止一个。

笔记 2 采取预防措施来防止发生，而采取纠正措施来防止再次发生。

[ISO 9000: 2005, 定义 3.6.4]

3.33**高原时期**

平衡时间加上保持时间

3.34**过程挑战装置 PCD**

项目旨在构成对灭菌过程的明确阻力，并用于评估过程的性能

[ISO / TS 11139: 2006, 定义 2.33]

3.35**过程参数**

过程变量的指定值

注：灭菌过程的规格包括过程参数及其容差。

[ISO / TS 11139: 2006, 定义 2.34]

3.36**过程变量**

灭菌过程中的条件，其中改变杀微生物效力的变化。时间，温度，压力，浓度，湿度，波长。

[ISO / TS 11139: 2006, 定义 2.35]

3.2**产品**

过程的结果

注：对于灭菌标准，产品是有形的，可以是原材料（中间体，子组件）和保健产品。

[ISO / TS 11139: 2006, 定义 2.36]

3.38**产品系列**

（消毒）组或产品亚组，其特征在于类似的属性，如质量，材料，结构，形状，流明，包装系统，并且对灭菌过程有类似的挑战

3.39**参考挑战装置**

装置与所容纳的产品或消毒负载具有已知的热关系

3.40**参考负载**

指定的消毒负载（s）被创建来表示难以消毒物品的组合

3.41

参考测量点

用于操作循环控制的温度传感器所在的位置

3.42

参考微生物

从公认的培养物集合获得的微生物菌株[ISO / TS 11139: 2006, 定义 2.39]

3.43

重新鉴定

重复部分验证以确认特定过程的持续可接受性[ISO / TS 11139: 2006, 定义 2.40]

3.44

饱和蒸汽

在冷凝和蒸发之间处于平衡状态的水蒸汽

3.45

服务

设备功能所需的来自外部的供应例如电力, 水, 压缩空气, 排水。

[ISO / TS 11139: 2006, 定义 2.41]

3.46

规范

说明要求的文件[ISO 9000: 2005, 定义 3.7.3]

3.3 指定

在批准的文件[ISO / TS 11139: 2006, 定义 2.42]中详细规定,

3.4 无菌

不含有活力的微生物[ISO / TS 11139: 2006, 定义 2.43]

3.5 不育症

没有活微生物的状态

注: 实际上, 没有关于微生物不存在的绝对说明可以证明[见灭菌 (3.51)]。

[ISO / TS 11139: 2006, 定义 2.45]

3.50**无菌保证水平 SAL**

灭菌后物品上出现单一活微生物的概率

注 SAL 术语取数值，一般为 10^6 或 10^3 。当应用这个定量值来保证不育时， 10^6 的 SAL 具有较低的值，但比 SAL 的 10^3 提供了更大的不育保证。

[ISO / TS 11139: 2006, 定义 2.46]

3.51**消毒**

用于使产品不含有活力的微生物的经过验证的过程

注：在灭菌过程中，微生物灭活的性质是指数型的，因此，单个物品上微生物的存活率可以用概率表示。虽然这个概率可以降低到非常低的数字，但它永远不能减少到零[见无菌保证水平 (3.50)]。

[ISO / TS 11139: 2006, 定义 2.47]

3.52**消毒负荷**

产品或已经使用给定的消毒过程一起消毒的产品[ISO / TS 11139: 2006, 定义 2.48]

3.53**灭菌过程**

为达到无菌性的特定要求所需的一系列行动或操作

注意这一系列措施包括产品的预处理（如果需要），在特定条件下接触灭菌剂和进行任何必要的后处理。消毒过程不包括消毒前的任何清洁，消毒或包装操作。

[ISO / TS 11139: 2006, 定义 2.49]

3.54**灭菌温度**

灭菌温度带的最低温度

3.55**灭菌温度带**

温度范围，表示为灭菌温度和在保温时间期间遍及灭菌负载的最大允许温度

3.56**消毒室**

接收消毒负载的消毒器的一部分

3.57**消毒剂**

物理或化学实体或具有足够的杀微生物活性的实体的组合以在限定的条件下实现无菌

[ISO / TS 11139: 2006, 定义 2.50]

3.58**热能**

热量形式的能量

3.59

不育的测试

作为开发、验证或重新鉴定的一部分进行的技术操作，以确定产品或其部分上存在或不存在活微生物

[ISO / TS 11139: 2006, 定义 2.54]

3.60

验证

用于获取、记录和解释所需结果的文件化程序，以确定一个过程将始终如一地生产符合预定规格的产品

[ISO / TS 11139: 2006, 定义 2.55]

3.61

^z 值

实现 D 值变化 10 倍所需的温度变化

4 质量管理体系要素

4.1 文档

4.1.1 应规定灭菌的开发、验证、常规控制和产品释放程序。

4.1.2 ISO 17665 本部分要求的文件和记录应由指定人员审查和批准 (见 4.2.1)。文件和记录应按照 ISO 13485 的适用条款进行控制。

4.2 管理责任

4.2.1 应规定实施和满足本部分所述要求的责任和权力。应按照 ISO 13485 的适用条款对责任人员进行责任分配。

4.2.2 如果 ISO 17665 的本部分的要求由具有不同质量管理体系的组织承担，则应明确各方的责任和权力。

4.3 产品实现

4.3.1 应指定采购程序。这些程序应符合 ISO 13485 的适用条款。

4.3.2 应规定产品的识别和可追溯性程序。这些程序应符合 ISO 13485 的适用条款。

4.3.3 应规定符合适用条款 ISO 13485 或 ISO 10012 的系统，用于校准所有设备，包括用于满足本部分 ISO 17665 要求的测试用仪表。

4.4 测量、分析和改进 - 控制不合格产品

应规定指定为不合格产品的控制程序以及纠正、纠正措施和预防措施。这些程序应符合 ISO 13485 的适用条款。

5 灭菌剂特性

5.1 消毒剂

5.1.1 就本部分的 ISO 17665 而言，灭菌剂应为湿热。

5.1.2 包含在消毒剂内的污染物不应损害产品的预期用途的安全性。

5.2 杀微生物效力

如果在广泛认可的条件范围之外使用湿热，则应建立并记录杀微生物效果。

注：湿热杀菌的有效性及其在灭菌过程中的应用已被全面记录，并可在已发表的文献中找到。

5.3 材料的影响

灭菌剂对材料的影响应按照第 6 和第 7 章的要求进行评估。

5.4 环境考虑

湿热通常不被认为具有显著的环境影响；然而，应评估消毒过程操作对环境的潜在影响，并确定保护环境所需的任何措施。这种评估，包括潜在的影响（如果有的话）和控制措施（如果确定的话）应该形成文件。

6 工艺和设备表征

6.1 处理

6.1.1 一般

应规定所有的灭菌过程。规范应包括：

- a) 操作周期的描述；
- b) 过程参数及其容差；
- c) 可以消毒的产品系列；
- d) 如果这种调节对于确保灭菌过程的功效是必要的，则要求在灭菌之前调节产品；
- e) 参考测量点的位置；
- f) 空的灭菌室（包括固定室部分）可能发生的最小和最大压力；
- g) 过程每个阶段的压力下降和压力上升的变化率和公差；
- h) 如果污染物可能对产品产生不利影响，则任何进入灭菌器室的液体，空气，气体或蒸汽中可能存在的每种污染物的最大量；

- i) 测量并用于验证灭菌过程将被交付的过程变量;
- j) 负载配置;
- k) 对消毒负载的大小和/或质量的任何限制;
- l) 定期测试和验收准则 (如适用) 用于验证灭菌过程是否保持可重复性;
- m) 如果使用了生物指标 (8.5 或 8.6) 的位置和定义的验收标准;
- n) 化学指标的位置和确定的验收标准 (8.8) (如果使用的话);
- o) 如果使用微生物学方法确定灭菌过程的有效性, 则在整个灭菌负载中实现的最小循环致死率以及确定灭菌过程指定的灭菌负载的致死性的手段;
- p) 如果这种处理包括在灭菌过程中, 则在后操作循环处理。

6.1.2 饱和蒸汽过程

除了 6.1.1 的要求外, 饱和蒸汽灭菌过程的规范, 其中进入灭菌器的蒸汽是灭菌剂, 其中应包括:

- a) 保持时间以及在此期间在空的灭菌室 (包括固定室部分) 中测量的最小和最大温度 (及其位置);
- b) 在保持时间期间, 在参考测量点测量的温度与根据测量的灭菌室压力的蒸汽表值确定的理论蒸汽温度之间的最大差值;
- c) 6.1.1c) 中所确定的产品系列由已知用于限制蒸汽由于其设计或负荷构造的渗透的材料组成, 或者除非另有说明, 用于验证蒸汽渗透测试的说明通过在真空期间空气泄漏到腔室中或由于操作循环的不充分的空气排出阶段而残留的蒸汽供给到灭菌室中的不可冷凝气体的水平不会阻止存在饱和蒸汽在要消毒的表面上;
- d) 如果水可能对灭菌产品及其包装系统的完整性造成不利影响, 则可能悬浮在进入杀菌室的饱和蒸汽中的大量的水;
- e) 用于确认或判断灭菌过程对 6.1.1 c), 6.1.1 j) 和 6.1.1 k) 中确定的灭菌负载的有效性的参考负载;
- f) 对监测设备的描述, 其位置以及如果用于检查指定的灭菌过程的交付如何解释结果;
- g) 通过质量变化或可感知的湿度确定参考负载的干燥度。

6.1.3 包含产品流程

除 6.1.1 中的要求外, 灭菌过程规范应包括以下有关灭菌负载的信息, 该灭菌负载包括分配给 6.1.1 c) 中确定的产品系列的产品以及负载配置已知是最难消毒的配置:

- a) 产品及其容器或适用的参考产品的详细资料;
- b) 灭菌负载的大小及其在消毒室内的位置, 定向和支撑系统;

- c) 在灭菌室和灭菌负载周围的自由空间内测量的温度分布图以及它们在操作循环周期内被确定的要求杀菌性能的位置；
- d) 在声称有致命性的操作周期内，最高和最低温度以及变化率；
- e) 建立可以测量最高和最低温度的位置的方法。

6.2 设备

6.2.1 应指定用于传送灭菌过程的设备。规范应包括：

- a) 该设备连同任何必要的辅助物品；
- b) 用于容纳和运输蒸汽或任何其他气体或液体进入灭菌室的设备和辅助部件的任何部分的构造材料（见 6.1.1 h）；
- c) 对于用于控制，指示，监控和提供灭菌过程的电子或永久记录的每条测量链：
 - 1) 测量链的描述；
 - 2) 传感器的特性和位置；
 - 3) 可溯源至国家校准标准的测量链校准验证方法。
- d) 压力的最大变化率；
- e) 消毒设备识别的故障以及任何视觉，声音或记录的警告；
- f) 安全特征，包括控制人员或保护环境的安全特征；
- g) 符合当地，地区或国家有关设备排放到环境中的排放规定的声明；
- h) 如果在操作过程中使用真空，则应使用测试的描述和验收标准来确定进入灭菌室的空气泄漏程度；
- i) 如果安装了设备描述（例如空气检测器），包括用于检测供应到灭菌室的蒸汽中可能存在的非冷凝气体（包括空气）的设备或在空气清除阶段之后留在灭菌室中的设备灭菌过程。

6.2.2 应规定设备和辅助部件的操作程序。规范应包括：

- a) 编入自动控制器的操作周期以及可以改变程序的方式；
- b) 分步操作说明；
- c) 可以识别未能获得过程参数的方法以及在这种情况下要采取的行动；
- d) 校准和维护说明；
- e) 用于控制，指示或记录的测量结果中的错误可以被识别的手段；
- f) 技术支持联系人。

6.2.3 应指定设备的安装位置。规范应包括：

- a) 设备的安装位置，空间和环境；
- b) 安装说明；
- c) 包括（如适用）设备正常运行所需的每项服务的详细信息：
 - 1) 隔离手段；
 - 2) 最小和最大压力；
 - 3) 最高温度；
 - 4) 最小流量；
 - 5) 过滤；
 - 6) 最小和最大电压和最大伏安；
 - 7) 饱和蒸汽中不凝气体和液态水的最高含量；
 - 8) 每种污染物的最大数量；
- d) 承担设备主要重型部件的承重结构；
- e) 将蒸汽，气体，空气和水输送到消毒器要安装的空间内的部件的结构材料；
- f) 记录符合当地，地区或国家有关设备排入环境的法规。

6.2.4 消毒室内的消毒负载支持系统不应妨碍消毒条件的统一达到或造成产品和/或其包装的损坏。

6.2.5 应提供手段以确保不能达到规定的工艺参数不会导致无效的灭菌过程显得有效。

6.2.6 设备制造商应建立形成文件的程序，以验证软件的应用以及对此类软件和/或其生产应用的变更，这可能会影响设备符合其规格。

7 产品定义

7.1 应指定要灭菌的产品。

7.2 应指定产品包装系统（如果使用）并应符合 ISO 11607-1 和 ISO 11607-2。

7.3 应指定分配给产品及其包装系统的产品系列。

7.4 应指定产品系列的分配标准。

7.5 如果过程质询设备（PCD）被确定为可用于表示产品及其包装系统的挑战，则应对其进行定义。

7.6 应为产品及其包装系统（如果使用）可能暴露的每个过程变量指定极限值。应针对所有材料和所用材料的组合确定限值。应确定在任何工艺参数组合下对灭菌剂进行暴露或重复暴露（如果适用）的最坏情况影响，以确定产品的物理和化学特性以及生物相容性。

一些过程变量的例子包括：

- 温度；
- 停留时间在极限值；
- 压力；
- 压力变化率；
- 温度变化率。

注：规定了这些工艺参数的极限值，因为超过规定值可能会对产品和/或其包装的性能产生不利影响。

7.7 如果灭菌前产品和/或其包装系统中存在的水分水平可能影响灭菌过程的效率，则应规定极限值。

7.8 所含产品的稳定性和效力在暴露于建议的灭菌温度和暴露时间时不应受到不利影响。

7.9 如果产品的完整性可能受到灭菌后残留在产品上的污染物的影响，则应指定污染物和最大可接受限量。

7.10 应规定一个系统，以确保产品和/或其包装系统的灭菌条件不会影响灭菌过程的有效性。该系统至少应包括以下内容：

- a) 有效的清洁和消毒（如果需要后处理），包括可重复使用的包装系统（如刚性消毒容器）；
- b) 包装系统在暴露于灭菌过程之前和之后的完整性；
- c) 对可能影响产品生物负载的地区进行环境控制；
- d) 当使用基于生物负荷的方法确定工艺参数时，根据 ISO 11737-1 估算生物负荷。

8 流程定义

8.1 应定义灭菌过程，包括过程参数及其限值。在建立该过程期间，应适当测量和使用物理过程参数以确认可重复性。

8.2 应规定灭菌过程在产品上和/或产品内达到的最低灭菌保证水平 SAL。

8.3 灭菌过程不应使产品及其包装系统（如果使用的话）暴露于超过 7.6 中确定的参数的处理参数以及 7.9 中确定的污染物。

8.4 如果产品要通过饱和蒸汽进行灭菌，则保温时间开始时残留空气和不凝气体的水平不应阻止产品所有表面上的饱和蒸汽接触，包括腔体表面，流明和管道。

8.5 如果按照 8.11a) 中描述的方法将生物指示系统用作灭菌过程的一部分，则它们应符合 ISO 11138-1 和 ISO 11138-3。应确定微生物，种群，抗性和介绍方法，并应考虑所使用的灭菌过程的性质以及预期或建立的生物负载。

展示方法可以包括接种产品或在产品内放置接种载体。

8.6 如果根据 8.11 b), c) 和/或 d) 描述的方法使用生物指示系统作为建立饱和蒸汽灭菌过程的一部分，则这些系统应符合 ISO 11138-1 和 ISO 11138-3。

8.7 对于容纳的产品，当暴露于建议的灭菌过程时，产品及其包装系统对测试微生物的致死性的影响应该是已知的。

8.8 如果使用化学指标作为建立灭菌过程的一部分，则应符合 ISO 11140 系列的适用部分，并且不得通过定义之前，期间或之后的反应，污染和/或转移对医疗器械产生不利影响灭菌过程。

8.9 如果要使用 PCD 评估第 7 章中确定的产品加工规定灭菌过程的效率，应建立并记录 PCD，测试方法学和验收标准的有效性。

8.10 灭菌过程应至少从以下之一建立：

- 由医疗设备制造商和/或包装材料制造商和/或灭菌器制造商提供的数据（见 ISO 17664）；
- 与已经分配给产品系列的产品的相似性；
- 开发将提供指定 SAL 的操作周期。

8.11 灭菌过程中产品上和/或产品内达到的 SAL 应为

- a) 通过生物负载的知识建立（见附录 B 和 C）或
- b) 由“过度杀伤”方法确定（见附件 D）或
- c) 通过证明在保存期间产品的所有部分暴露于从官方国家或地区药典中选择的工艺参数或
- d) 应视为等于或超过 c) 规定的要求，前提是该产品被分配到规定灭菌过程的产品系列，且平衡时间不超过分配给同一产品的产品的最大值家庭。

8.12 对于通过微生物学方法建立的灭菌过程，以下适用。

- 生物负荷测定应按照 ISO 11737-1 进行；
- 无菌测试应按照 ISO 11737-2 进行；
- 用于建立过程的产品应代表常规生产的产品；
- 使用的设备应能够重现性地提供工艺参数组合，且灭菌过程的杀伤力较低，从而使微生物失活的水平导致允许插入总体结果的群体。

8.13 如果在暴露于灭菌过程之后，需要对产品及其包装进行处理以保持无菌状态，则应规定该处理。

9 验证

9.1 一般

9.1.1 验证的每个阶段都应按照形成文件的程序进行。

9.1.2 应验证验证过程中使用的每件固定和便携式设备符合其规范。

9.1.3 在验证过程中对产品，设备或灭菌过程进行的任何修改都应予以记录并说明理由，并且相应地更改规范（另请参阅 12）。

9.1.4 用于验证的每个测试仪器的测量链应具有：

- 校准可追溯至国家标准；
- 有效的维护证书（如适用）；
- 根据技术和适用的管理要求验证校准状态；
- 以用于控制灭菌过程的值进行校准验证，并判断使用测量链的测试结果。

9.1.5 应通过安装在灭菌器上的仪器显示和记录的读数与由具有类似位置传感器的独立测试仪器记录的读数之间的相关性进行验证。

9.1.6 在适用的情况下，应在安装鉴定（IQ），操作鉴定（OQ）或性能鉴定（PQ）期间对其进行验证，以确认故障识别系统的功能并符合其性能规格。

9.1.7 如果要使用现有的灭菌器和灭菌过程来处理新产品，则可以省略验证的 IQ 和 OQ 阶段，只要不改变设备或现有灭菌器负载（可能影响交付）现有的灭菌过程。

9.1.8 建议的定期测试的有效性应该验证[见 6.1.1 I 和 10.3]。

9.2 安装资格 (IQ)

9.2.1 设备

应验证设备和文件符合 6.2.1, 6.2.2 和 6.2.3 的规定，并且服务符合 6.2.3。

9.2.2 安装

应验证安装符合 6.2.3。

9.2.3 功能

应验证 6.2.1 中详述的设备和操作安全系统按照其规格，操作周期符合 6.1.1 a) 的要求，并且没有证据表明服务器泄漏或设备。

9.3 运营资质 (OQ)

9.3.1 操作资质应证明已安装的设备将提供 8 中定义的灭菌过程，并应为 6.1 中列出的每项要求（如适用）建立数据。

9.3.2 应当记录用于证明空的灭菌室（包括固定室部件）以及测试负载（如果使用）的温度分布满足要求的温度传感器的数量和位置的基本原理。

9.4 绩效资格 (PQ)

9.4.1 性能鉴定应证明产品已经通过常规灭菌所用设备的特定灭菌过程。

9.4.2 基本原理应记录用于证明灭菌负载满足要求的温度传感器的数量和位置。

9.4.3 检查应包括并验证：

- a) 文件证实成功的 IQ 和 OQ；
- b) 测试灭菌负载包括将被例行处理的产品，并被分配到与分配给灭菌过程的产品系列相匹配的产品系列，或代表对灭菌过程提出最大挑战的产品系列；
- c) 包装系统与用于常规生产或再加工的包装系统相同；
- d) 预处理符合 6.1.1 d)；
- e) 负载配置符合 6.1.1 j) 并且被认为是最难灭菌的；
- f) 灭菌负载的大小和/或质量符合 6.1.1 k)。

9.4.4 对于以下每一项，研究应建立：

- a) 符合第 8 章中确定的灭菌过程以及 7.6 中确定的限制过程值；
- b) 根据 6.1.3 的要求提供数据（如果适用）；
- c) 位于 6.1.1 e)，6.1.1 m) 和 6.1.1 n) 中确定的位置上的产品和整个产品的暴露特征；
- d) 在这段时间内在 6.1.2 确定的过程的灭菌负载中测量的保持时间以及最小和最大温度及其位置；
- e) 6.1.2 a) 中确定的灭菌过程平台期间的温度曲线：
 - 在参考测量点测量；
 - 在灭菌负载上或内部测量；
 - 从灭菌室压力确定；

注：定义测量温度与计算温度之间的最大允许差值时，应注意国家或地区要求。例如参见 EN 285。

- f) 化学指标在使用时的反应（见 8.8）；

- g) PCD 在使用时的反应;
- h) 包装系统使用时的完整性。

9.4.5 如果除了物理参数的测量外, 灭菌过程应以生物负载为基础, 或通过微生物学方法验证, 则生物指示器 (见 8.5 或 8.6) 应放置在 9.4 中确定的位置和/或产品上, 然后暴露于以下之一:

- 相对于灭菌过程中的处理减少的处理; 这种处理的结果是外推的, 以证明在应用灭菌过程时满足了最低杀微生物效力的规定要求;
- 在灭菌过程参数的较低容忍度下处理的全部程度, 该处理的结果用于确认在应用灭菌过程时满足最低杀微生物效力的特定要求的预测; 要么

— 一个“矫枉过正”的过程。

注: 见附件 B, C 和 D。

9.4.6 PQ 应包括一系列至少三次连续的灭菌过程的灭菌过程, 证明符合灭菌过程规范和灭菌过程的可重复性。

9.4.7 在 PQ 期间不遵守灭菌过程规范应予以检查和纠正。

如果失败可能归因于与验证灭菌过程有效性无关的因素 (参见下面的示例), 则可以将测试记录为与灭菌过程的性能无关, 而不需要三次进一步的连续暴露。

示例电源故障, 服务中断和外部监控设备故障。

9.5 审查和批准验证

9.5.1 IQ, OQ 和 PQ 期间收集或产生的信息应进行审查, 以符合验证过程每个阶段规定的验收标准。审查结果应予以记录和批准 (见 4.1.2)。

9.5.2 应确认灭菌过程规范, 包括过程参数及其容差。本规范应包括将用于特定灭菌器负载的灭菌过程指定为符合性的标准, 并应至少记录以下内容:

- a) 可以处理的产品系列;
- b) 负载配置;
- c) 消毒负载的大小和/或其质量;
- d) 产品预处理程序;
- e) 包装系统和方法的描述;
- f) 如果适用, 在包含多个医疗器械的包装内分发医疗器械;
- g) 定期测试 (见 10.3);
- h) 过程质疑设备和与其相关的产品系列;
- i) 如果适用的话, 生物负载。

10 常规监测和控制

10.1 日常监测和控制应在每个操作周期进行。

10.2 应验证成功维护和重新鉴定的证据（如适用）。

10.3 设备的运行状态（如适用）应通过定期测试证据来验证，例如（但不限于）以下因素：

- a) 空气泄漏到灭菌室内；
- b) 进入消毒室的饱和蒸汽或传热介质的质量（可能包括对不凝气体的检查，给水的导电性，污染物，含水量）；
- c) 自动控制（例如，验证操作循环继续正常运行的测试）；
- d) 蒸汽渗透；
- e) 灭菌过程（例如，验证灭菌过程保持可重复性的测试）。

10.4 消毒过程的输送应通过化学指示剂（见 8.8）或生物指示剂系统（见 8.5 或 8.6）的结果（如果使用的话）以及通过确认在规定的容许范围内确认常规监测的记录数据与验证数据的匹配来验证。

10.5 对于饱和蒸汽过程，数据应包括（如适用）：

- a) 灭菌温度，室内压力和平台期间的理论蒸汽温度；
- b) 高原期的持续时间；
- c) 至少每个操作循环阶段的腔室温度和腔室压力；
- d) 从过程挑战装置获得的结果；
- e) 过程监控系统中的温度和/或压力，如果用作过程控制的一部分。

10.6 对于包含的产品过程，数据应包括（如适用）：

- a) 如果用作过程控制的一部分，则在参考询问装置中测量的温度；
- b) 腔室温度和加热，暴露和冷却的腔室压力曲线；
- c) 如果作为过程控制的一部分使用，位于 9.4.4 c) 中确定位置的产品的加热，暴露和冷却温度曲线；
- d) 高原期或持有时间；
- e) 灭菌器室中加热介质均匀性的过程参数的值；
- f) 检查灭菌负载的结果以确认包装系统的干燥性和完整性。

10.7 所有记录应按 4.1.2 保留。

11 消毒产品释放

11.1 应规定审查消毒过程记录和产品释放的程序。程序应规定灭菌过程符合要求（见 9.5.2 和 10.3）。如果不符合要求，应将产品指定为不合格品并按照 4.4 进行处理。

11.2 应指定一个系统，以确保处理和未处理的物品有明显的区别。

12 保持过程有效性

12.1 证明持续的有效性

12.1.1 提供的消毒产品应符合

- a) 第 7 章中的产品定义；
 - b) 6.1.1 j) 中定义的负载配置；
 - c) 6.1.1 k) 中定义的尺寸和质量标准。
- 12.1.2 应确认在指定的时间间隔内成功完成定期测试，校准，维护任务和重新鉴定。

12.1.3 应该定期验证产品准备和/或包装的环境质量。

12.1.4 生产和/或包装领域的人员的健康，清洁和衣着要求应予以规定和执行。

12.1.5 如果灭菌过程使用真空，则应在指定的时间间隔内进行漏气测试。

12.1.6 如果灭菌过程依靠从灭菌室中除去空气以实现蒸汽快速而均匀地渗入灭菌器负载，则应在灭菌器使用前每天进行蒸汽渗透测试。

蒸汽渗透测试使用对该过程的空气去除和蒸汽渗透具有明确挑战的装置来进行。对于工业应用，如果饱和蒸汽过程使用已知的不会抑制蒸汽渗透的一致的，确定的消毒负载，则可以基于特定的物理测量和对过程失败可能性的风险评估来使用替代方法。

12.1.7 如果适用，产品应符合生物负载要求。

12.2 重新校准

用于控制，指示或记录灭菌过程的每条测量链的准确性和可靠性应按照 4.3.3 定期进行验证。

12.3 设备的维护

12.3.1 应根据文件化程序规划和执行预防性维护。

12.3.2 在所有指定的维护任务都已圆满完成并记录之前，设备不得用于加工产品。

12.3.3 维护计划，维护程序和维护记录应保留（见 4.1.2），并由指定人员在指定的时间间隔内复审。审查结果应形成文件。

12.4 重新鉴定

12.4.1 对于规定的产品和特定设备，应在规定的时间间隔内以及评估任何变化（见 12.5）后重新进行灭菌过程的重新鉴定。重新认证的程度应该是合理的。

12.4.2 应规定重新鉴定程序并保留重新鉴定记录（见 4.1.2）。

12.4.3 根据文件化程序，应根据指定的验收标准对重新验证数据进行审核。应保留记录（见 4.1.2）对重新鉴定数据的审查，并进行更正和采取纠正措施。

12.5 评估变化

应对其变化对灭菌过程有效性的影响进行评估。需要考虑的变更（如适用）应包括：

- a) 更换可能导致过程参数改变的部件；
- b) 将可能引起泄漏增加的部分更换到灭菌室中；
- c) 灭菌室内均匀性的变化；
- d) 新的或修改的软件和/或硬件；
- e) 对过程参数的任何更改；
- f) 服务的任何改变以及服务维护的结果；
- g) 包装和/或包装程序的任何改变；
- h) 负载配置的任何改变；
- i) 产品材料的任何变化，材料或设计的来源。

该评估的结果，包括所达成决定的基本原理以及灭菌过程，产品或重新鉴定要求（如果适用）的变化程度，应形成文件。

附件 A (资料)

指导

注 1: 本附录中给出的指导不是作为评估符合本部分 ISO 17665 的清单。本指南旨在通过提供解释和可接受的方法来帮助获得对 ISO 17665 本部分的统一理解和实施。符合规定的要求。可以使用指南中给出的方法以外的方法。但是, 必须证明使用替代方法能够有效地符合 ISO 17665 的本部分。

注 2: 为便于参考, 本附录中的编号与 ISO 17665 本部分的规范部分相对应。

A. 1 范围

A. 1.1 内含物

没有提供指导。

A. 1.2 排除

A. 1.2.1 没有提供指导。

A. 1.2.2 没有提供指导。

A. 1.2.3 没有提供指导。

A. 1.2.4 有效实施定义和形成文件的程序是必要的

医疗器械消毒过程的开发, 验证和常规控制。这些程序通常被认为是质量管理体系的要素。ISO 17665 的这一部分通过规范性参考医疗器械质量管理体系标准 ISO 13485, 确定和规定了对有效控制灭菌非常重要的质量管理体系要素。ISO 17665 的这一部分不要求完整的质量管理体系应符合 ISO 13485 的要求, 也不要求所指定的质量管理体系要素受到第三方评估。注意到制造医疗器械和第三方评估此类系统时存在国家和地区对质量管理体系的监管要求。

A. 1.2.5 没有提供指导。

A. 2 规范性引用文件

作为规范性引用文件包括的文件的要求只是在规范性部分引用的范围内对本部分的要求; 引用可能是针对整个标准或限于特定的条款。

A. 3 术语和定义

没有提供指导。

A. 4 质量管理体系要素

另请参见 A. 1. 2. 4。

A. 4. 1 文件

控制文件和记录的要求分别在 ISO 13485: 2003 的 4. 2. 3 和 4. 2. 4 中规定。

在 ISO 13485: 2003 中, 文件要求涉及文件 (包括规范和程序) 和记录的生成和控制。

A. 4. 2 管理责任

责任和权限要求在 ISO 13485: 2003 的 5. 5 中规定, 人力资源要求在 ISO 13485: 2003 的 6. 2 中规定。

在 ISO 13485 中, 管理责任的要求与管理承诺, 以顾客为中心, 质量方针, 计划, 责任, 权力以及沟通和管理评审相关。

灭菌过程的开发, 验证和常规控制可能涉及许多单独的方面, 每个方面都负责某些要素。ISO 17665 的这一部分要求定义接受特定职责的一方, 并将这种责任定义形成文件。权威和责任的定义记录在已确定方的质量管理体系中。接受所定义要素责任的一方需要将这些要素分配给合格的人员, 并通过适当的培训和资格证明其能力。

A. 4. 3 产品实现

注: 在 ISO 13485 中, 产品实现的要求与确定客户要求, 设计和开发, 采购, 生产控制以及监控和测量设备的校准相关的产品生命周期。

A. 4. 3. 1 采购要求在 ISO 13485: 2003 的 7. 4 中规定。特别值得注意的是, ISO 13485: 2003 中 7. 4. 3 关于验证购买产品的要求适用于从组织外部收到的所有产品和服务。

A. 4. 3. 2 识别和可追溯性的要求在 ISO 13485: 2003 的 7. 5. 3 中规定。

A. 4. 3. 3 监测和测量设备的校准要求在 7. 6 中规定
ISO 13485: 2003。

A. 4. 4 测量, 分析和改进 - 控制不合格产品

不合格产品的控制程序和纠正措施分别在 ISO 13485: 2003 的 8. 3 和 8. 5. 2 中规定。

在 ISO 13485 中, 测量, 分析和改进的要求涉及过程监控, 不合格产品的控制, 数据分析和改进 (包括纠正和预防措施)。

A. 5 消毒剂特性

此活动的目的是表征灭菌剂, 展示其杀菌效果, 评估接触灭菌剂对材料的影响, 并确定人员安全和环境保护要求。

这项活动可以在测试或原型系统中进行; 最终的设备规格应该与使用任何此类测试或原型系统进行的实验研究相关。

A. 6 过程和设备表征

此活动的目的是表征整个灭菌过程以及安全和可重复传输灭菌过程所需的设备。

针对特定产品系列和加载配置建立灭菌过程。该规范应包括在整个操作周期中定义曝光轮廓的工艺参数以及用于验证可重复性的工艺参数。确定致死率的暴露部分应予以确定，并确定每个过程参数的上限和下限，这些参数可影响产品的致死率和性能。消毒过程规范和交付过程的设备应该包含足够的细节，以便在讨论过程定义的章节（参见第 8 章）中考虑它们作为建议新产品或装载配置时的选项。

A. 7 产品定义

此活动的目的是确定要灭菌的产品，包括灭菌前产品的微生物质量（生物负荷）以及产品包装和灭菌的方式。

用于构建和包装产品的材料组合应能够承受湿热过程中典型的工艺参数。应该定义产品设计和材料产生的任何限制。

A. 8 流程定义

这项活动的目的是为应用于特定产品的灭菌过程定义详细的规范，而不会影响该产品的安全性，质量和性能。

灭菌过程可以从已被验证并已知处理分配给相同产品系列的产品的设备中识别。它可能由产品制造商确定或为分配给产品的产品系列开发。在所有情况下，应遵守产品定义中确定的工艺参数限制和暴露限制。

附录 E 说明了操作循环的例子。

A. 9 验证

验证的目的是确定在过程定义中开发的灭菌过程可以有效且可重复地传送到灭菌负载。验证由许多确定的阶段组成：安装资格，运行资格和性能资格。符合设备，服务和安装规范是在安装认证过程中建立的。规定的灭菌过程的交付在操作资格期间被确定，并且在执行资格期间建立所需的 SAL 和/或产品的达到。

A. 10 日常监测和控制

日常监测和控制的目的是确保经过验证的灭菌过程已交付给产品。这可以从灭菌过程中获得的数据以及用于验证指定的灭菌过程可以交付的定期测试中得到证实。

A. 11 消毒产品释放

产品从灭菌释放的目的是确认产品已成功暴露于指定的灭菌过程并可以放行使用。

A.12 保持过程有效性

此活动的目的是确定和实施必要的定期检查和测试，以预测指定的灭菌过程应在常规处理过程中继续交付给产品。

任何引起对杀菌负荷杀伤力的怀疑的变化都应该开始审查。 验证和例行监测的每个要素的责任方见表 A.1。

**表 A.1 - 灭菌剂表征和灭菌过程开发的要素，
验证和日常控制**

分子	目的	组件	责任方
质量体系	提供控制灭菌过程所有阶段的结构	管理责任，设计控制，产品实现，测量，分析和改进	所有各方对所承担的要素
灭菌剂特性	确定杀菌剂及其杀菌效果	杀菌剂定义，杀菌效果，物质效应	灭菌过程的开发者
消毒工艺/设备描述	确定整个灭菌过程和实施必需的设备	灭菌过程描述，设备规格，辅助设备和服务定义，安全和环境	如果合适，灭菌器制造商与灭菌过程的开发商合作
产品定义	定义要消毒的产品	灭菌前的产品规格，包装材料，产品质量	待灭菌产品的制造商 (和灭菌器制造商，取决于针对灭菌设备的要求)
灭菌过程的定义	定义灭菌过程以实现已识别产品的无菌性，同时保持产品的安全性和性能	开发，生物安全，工艺残留物，产品兼容性，重新限定	与消毒器制造商和医疗机构合作 (如果适用) 制造商将要消毒的产品
验证	为了证明定义的消毒过程可以有效且可重复地传递给消毒负载	安装认证，操作认证，性能认证，审核和批准认证	如果合适，组织负责对产品 (产品制造商或后处理设施) 进行灭菌，并与灭菌器制造商合作；产品制造商或后处理设施，与组织合作对产品进行消毒 (如果适用)
常规监测和控制	为了证明已验证的灭菌过程已经在消毒负载内的所有产品的限定容差内交付	灭菌负载，配置，灭菌过程监控，记录生成，定期测试，记录保留	产品制造商或后处理设施
消毒产品释放	查看常规控制程序的记录并确定特定消毒负载的处置	记录审核，指标测试 (如果有)，产品处理，纠正措施 (如果有的话)	产品制造商或后处理设施
保持灭菌过程的有效性	确保经过验证的灭菌过程的持续可接受性		如果合适，消毒器制造商，产品制造商或后处理设施以及组织消毒产品

附件 B (资料)

基于灭活微生物种群的过程定义 其自然状态 (基于生物负荷的方法)

B. 1 总则

在 Halverson 和 Zeigler 1932³⁷J, Pflug 和 Holcomb 1983⁴¹1, PDA 1978⁴²等文献中给出了关于这种方法的指导和讨论! 和 Pflug 1999⁴³1。

该方法需要对自然发生的生物负荷有广泛的了解。代表性生产的生物负荷应根据 ISO 11737-1 确定。筛选耐热性分离菌可能是必要的。

B. 2 采样

选择用于过程定义研究的产品应该代表日常生产。

B. 3 程序

- B. 3.1 产品应以预定的灭菌过程的预定增量暴露于灭菌剂。
- B. 3.2 应建立所需的增量准确度和精确度, 并控制和监测灭菌剂的输送情况, 以符合规定的限值。
- B. 3.3 暴露于灭菌剂后, 应单独进行无菌测试 (见 ISO 11737-2)。
- B. 3.4 应了解无菌试验中无增长的产品比例与接触灭菌剂的程度之间的关系, 以确定灭菌过程。
- B. 3.5 所确定的治疗水平应重复进行三次以显示可重复性。

B. 4 跟进

消毒过程的持续适当性应使用日常生产代表的产品定期确认。

该方法需要持续监测和控制生物负荷。

附件 C (资料)

基于参考失活的流程定义 微生物和生物负载方面的知识 灭菌（基于组合生物负荷/生物指示剂的方法）

C. 1 总则

关于这种方法的指导和讨论可以在 ISO14161¹⁰ 中找到，也可以在文献中找到，例如 Halverson 和 Zeigler 1932³⁷，Pflug 和 Holcomb 1983⁴⁴，PDS1978⁴²J 和 Pflug1999⁴³！

C. 2 程序

C. 2.1 应确定产品中无菌性最难达到的位置。

C. 2.2 对灭菌过程的挑战包括已知数量的已知对灭菌剂有抗性的微生物应通过以下任一方式创建：

- a) 将生物指示物置于产品的位置或代表消毒条件最难实现的位置，或者
- b) 在产品中最难以达到杀菌条件的位置上用参照微生物接种产品。

注：接种后的产品可被视为生物指示剂。（见 8.5 和 ISO 11138-1。）

C. 2.3 挑战应与常规生产的产品一样包装，并应包含在消毒负荷最难达到灭菌条件的地方。

C. 2.4 在选择条件下，灭菌载荷应与灭菌剂接触，以提供比常规灭菌过程中传递的杀伤力更小的杀菌作用，以免并非所有参比微生物都被灭活。

C. 2.5 确定的治疗水平应重复进行三次以证明可重复性。

C. 2.6 存活的微生物的数量应该通过直接计数或通过最可能的数字技术估算。

C. 2.7 应计算参比微生物的失活率。

C. 2.8 根据对生物负载的认识（根据 8.11a 的规定）和参考微生物的灭活率，应确定达到无菌规定要求所需的处理程度。

附件 D (资料)

基于参考失活的保守过程定义 微生物 (过量杀菌方法)

D. 1 总则

D. 1.1 本附件描述了基于灭活参照微生物的过度杀灭过程。这个过程被广泛使用，并且经常用于消毒可重复使用的物品。鉴定这类产品的灭菌过程需要一种与原始产品不同的方法，因为对灭菌过程的挑战难以确定，而且预灭菌处理（例如清洁）难以验证和控制。在这种情况下下的灭菌过程通常是保守的，旨在提供超过达到无菌要求的治疗。通常称为“过度杀伤”的这种类型的治疗可以基于经验微生物（全周期方法）以数学方式确定，或从递送至确定微生物的治疗水平降低（部分周期方法）确定。

D. 1.2 过度杀灭方法最适合于可以证明线性灭活动力学的灭菌过程。

D. 1.3 在 ISO 14161¹³ 和文献如 Halverson 和 Zeigler 1932³⁷，Pflug 和 Holcomb 1983¹⁴，PDA197¹² 中给出了关于过度杀灭方法的指导和讨论。和 Pflug 1999⁴³。

D. 2 程序

D. 2.1 应确定产品中无菌性最难达到的位置。

D. 2.2 对灭菌过程的挑战应通过以下任一方式创建：

- a) 将生物指示物置于产品的位置或代表消毒条件最难实现的位置，或者
- b) 在产品中最难以达到杀菌条件的位置上用参照微生物接种产品。

注：接种后的产品可被视为生物指示剂。（见 8.5 或 8.6 和 ISO 11138-1。）

D. 2.3 挑战应该与常规生产的产品一样包装，并且包括在最难达到灭菌条件的位置的消毒负载内。

D.3 部分周期方法

D. 3.1 在设计用于降低处理水平的条件下，应将灭菌负载暴露于灭菌剂。

D. 3.2 应确认在符合 ISO 11138-3 的生物指示剂上灭活 10^6 微生物所需的处理程度。

D. 3.3 所确定的治疗水平应重复进行三次以显示可重复性。

D. 3. 4 如果证实灭活 10^6 活微生物，灭菌过程的处理程度通过外推到预测的存活概率为 10^{-6} 或更好，考虑到灭活动力学的性质的灭菌剂的量和微生物对生物指示剂的数量和抗性。

D. 3. 5 治疗范围可以保守地定义为治疗水平降低所使用的两倍。

D. 4 全周期方法

D. 4. 1 消毒负荷应在设计用于提供一定程度的治疗的条件下暴露于灭菌剂，以使符合 ISO 11138-3 的生物指示剂失活。

D. 4. 2 生物指标的名义人口数应至少超过人口基数 10 的 0.5 倍，从生物指标的 D_{121} 值和计算得出。这考虑到微生物操作的变化以及测试微生物 D 值的变化，这可能是由于与产品或污染物质接触而引起的。

$F_{\text{生物}}$ 由以下等式确定：

$$F_{\text{生物}} = D_{121} \left(1 + \frac{1}{N_0} \right) \quad (D.1)$$

哪里：

D_{121} 是在 121°C 的暴露温度下生物指示剂的 D 值；

N_0 是生物指示剂的暴露前可行群体；

N 是生物指示剂的暴露后可行群体。

D. 4. 3 对湿热表现出高抗性并且适合用于这种方法的微生物的实例是嗜热脂肪芽孢杆菌，凝结芽孢杆菌，芽孢杆菌和枯草芽孢杆菌。

D. 4. 4 灭菌室内可能发生的致死性变化以及可能导致阳性测试结果的可能性应包括在计算中以确定目标 F_0 。

D. 4. 5 消毒负荷应暴露于目标 F_0 的灭菌剂，以确认没有生还者。如果测试结果证实该水平的治疗是可接受的，则应该进行两次进一步的重复，以证明再现性并确认灭菌过程所提供的确定治疗。

附件 E (资料)

操作周期

注本附录描述了湿热灭菌中使用的典型操作循环。数字是概念性的，仅给出示例。

E. 1 饱和蒸汽 - 通风系统

E. 1.1 此操作周期主要用于表面接触灭菌，因为从织物和空腔中去除空气是不确定的。它也可用作容器中流体消毒的过程，蒸汽作为加热介质。

E. 1.2 用于排气式饱和蒸汽灭菌的腔室温度和压力曲线的一个例子周期如图 E.1 所示。

E. 1.3 灭菌过程由三个主要阶段组成。

- a) 加热阶段：在排气口打开的情况下，饱和蒸汽在灭菌室内进入或产生，直至达到所需条件；这通常由温度的测量来确定。然后通风口关闭，饱和蒸汽持续进入或在灭菌室内产生，直到达到灭菌温度和相应的饱和蒸汽压力。
- b) 高原阶段：通过饱和蒸汽在规定时间内在灭菌室中保持灭菌温度。
- c) 冷却阶段：对于各种类型的产品，此阶段可能会有所不同。可以供应空气以将灭菌器室排放到大气中，或者在密封容器中的溶液被冷却的情况下，过滤后的压缩空气可以进入灭菌器室以防止快速减压。当灭菌室内的压力处于大气压力时，并且在密封容器的情况下，当容器中达到安全温度时，该阶段完成。

E. 2 饱和蒸汽 - 强制排气

E. 2.1 此操作循环主要用于空气难以除去的产品，如多孔材料材料，管腔和/或腔体和包装物品。它也可以用于表面接触灭菌。

E. 2.2 室温和压力剖面的一个例子如图 E.2 所示。这只是一个现代灭菌器中实施的许多例子

E. 2.3 灭菌过程包括六个主要阶段。

- a) 空气去除阶段：通过深度真空或高于和/或低于大气压力的真空和蒸汽脉冲的组合从空气消毒室和消毒负载中除去空气。
- b) 充电阶段：饱和蒸汽进入灭菌室，直到杀菌室达到灭菌温度和压力。
- c) 高原阶段：灭菌室内通过饱和蒸汽在指定的时间内保持灭菌温度和压力。
- d) 排气阶段：从灭菌室排出蒸汽，并获得预定的真空度。

- e) 干燥阶段：对于需要干燥的物品，灭菌室周围护套的温度和灭菌室内的真空都保持预定的时间。
- f) 真空释放阶段：空气通过微生物保持性过滤器进入灭菌室，直到达到大气压力。

E.3 空气加压操作循环 E.3.1 总则

该操作循环主要用于容器中的产品，其中在循环的某些阶段容器内的压力超过容器内的压力。这可能导致容器破裂或密封失去完整性；为了弥补这一点，使用了超压。

对于这样的包装产品，可以采用许多灭菌工艺来确保产品外部的压力平衡其内部的压力。

E. 3.2 空气蒸汽混合物

E. 3.2.1 室温和压力剖面的一个例子如图 E.3 所示。

E.3.2.2 灭菌过程包括三个主要阶段。

- a) 加热阶段：该阶段的第一部分与通风系统相同，除了产品完整性可能受到蒸汽压力上升影响的情况下，通风被排除。蒸汽继续进入灭菌室直至达到规定的灭菌温度。如果产品在此阶段需要超压，并且由于滞留空气导致的分压不足以保护产品，则会引入压缩空气。通常需要循环以保持统一的环境。
- b) 高原期：循环和灭菌温度保持规定的时间。
- c) 冷却阶段：使用冷却压缩空气或冷却水喷雾完成产品的冷却。在此阶段，压缩空气可防止灭菌器室迅速减压而导致产品损坏。然后将所需的压力保持在灭菌室中，直到产品充分冷却，然后将其排放到大气中。

E.3.3 喷水

E.3.3.1 图 E.4 给出了一个腔室温度和压力分布的例子。

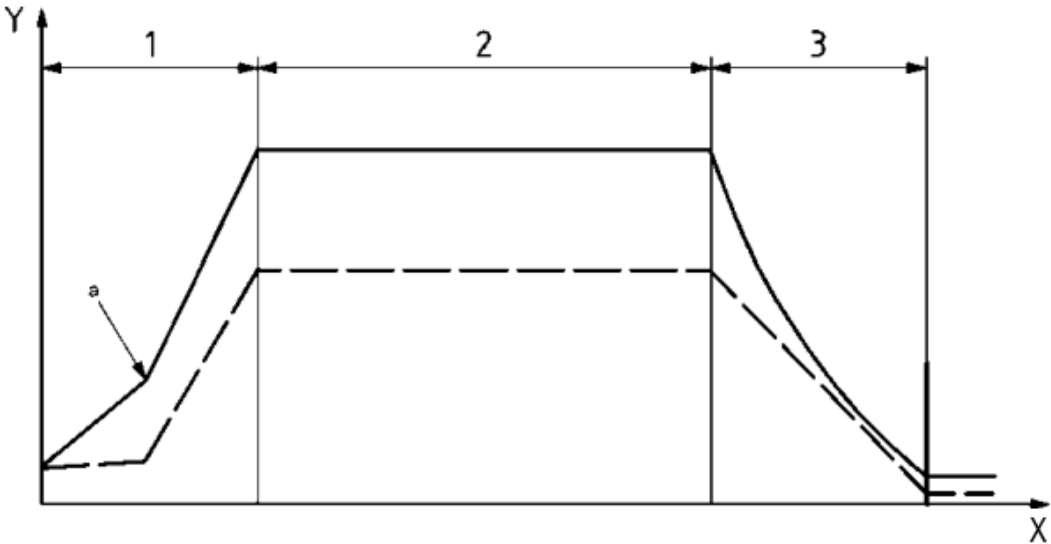
E.3.3.2 灭菌过程由四个主要阶段组成。

- a) 填充阶段：在灭菌周期开始时，一定量的水被引入灭菌器系统或由蒸汽中的冷凝物产生。然后喷在产品上。
- b) 加热阶段：通过将空气和蒸汽引入循环系统或通过将热水通过热交换器加热并将压缩空气引入灭菌室来实现加热至所需的灭菌温度。
- c) 高原阶段：运行循环系统，并将水保持在所需的灭菌温度达所需的时间。
- d) 冷却阶段：灭菌室内的压力由压缩空气维持，并且当循环水的温度以受控速率冷却时，产品被冷却。当产品降低到安全温度时，灭菌室被减压。

E. 3. 4 浸水

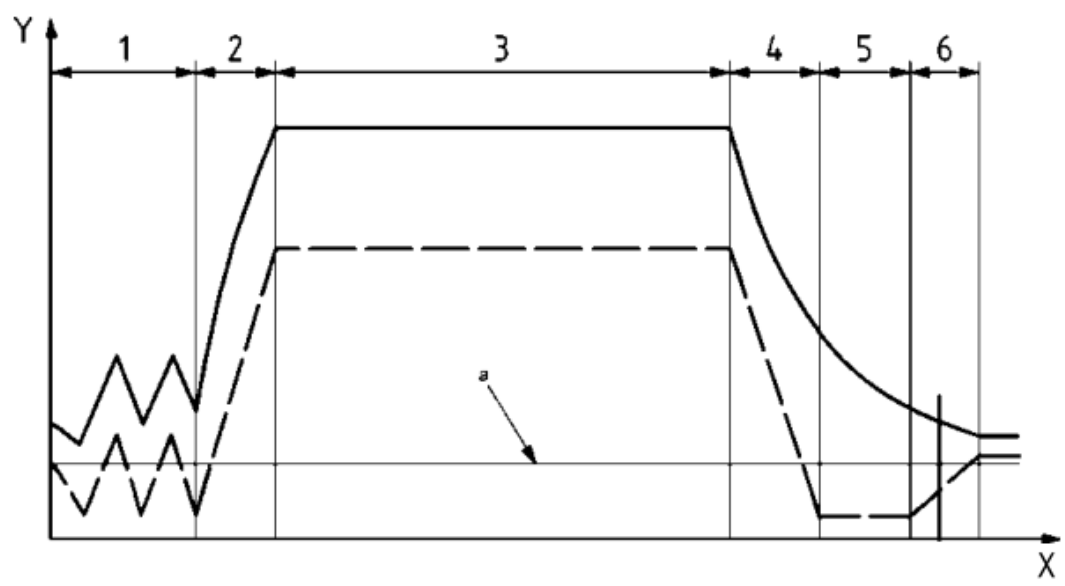
E. 3. 4. 1 图 E. 5 给出了一个腔室温度和压力分布的例子。

E. 3. 4. 2 除了产品完全浸入水中以保持其形状之外，这与喷水系统类似的操作循环。



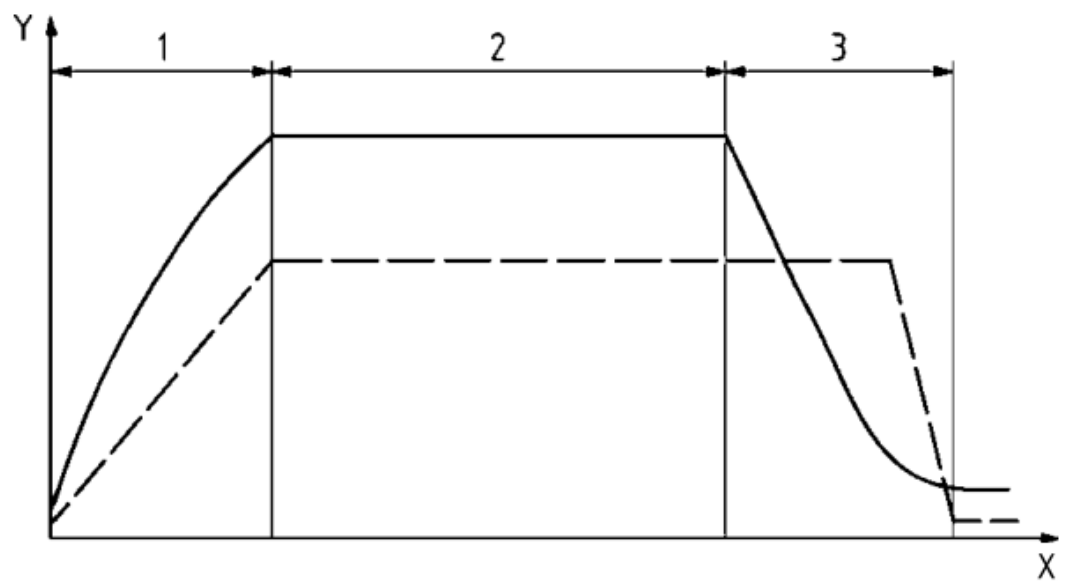
键
X 时间
Y 温度 () ; 饱和蒸汽压力 ()
1 加热阶段
2 高原期
3 冷却阶段
^a通风口关闭。

图 E. 1 - 腔室温度和压力分布示例
用于饱和蒸汽排放循环



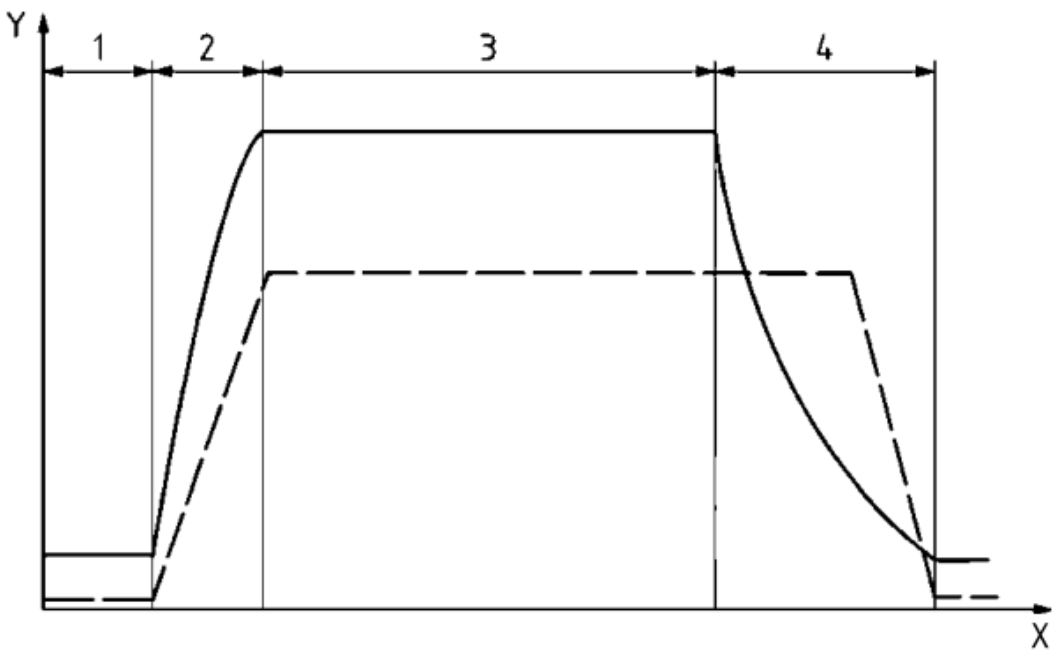
- 键
- X 时间
- Y 温度 () \ 饱和蒸汽压力 ()
- | | |
|----------|----------|
| 1 空气清除阶段 | 4 排气阶段 |
| 2 充电阶段 | 5 干燥阶段 |
| 3 高原期 | 6 真空缓解阶段 |
- a 气压。

图 E. 2 - 腔室温度和压力分布示例
用于饱和蒸汽强制排气循环



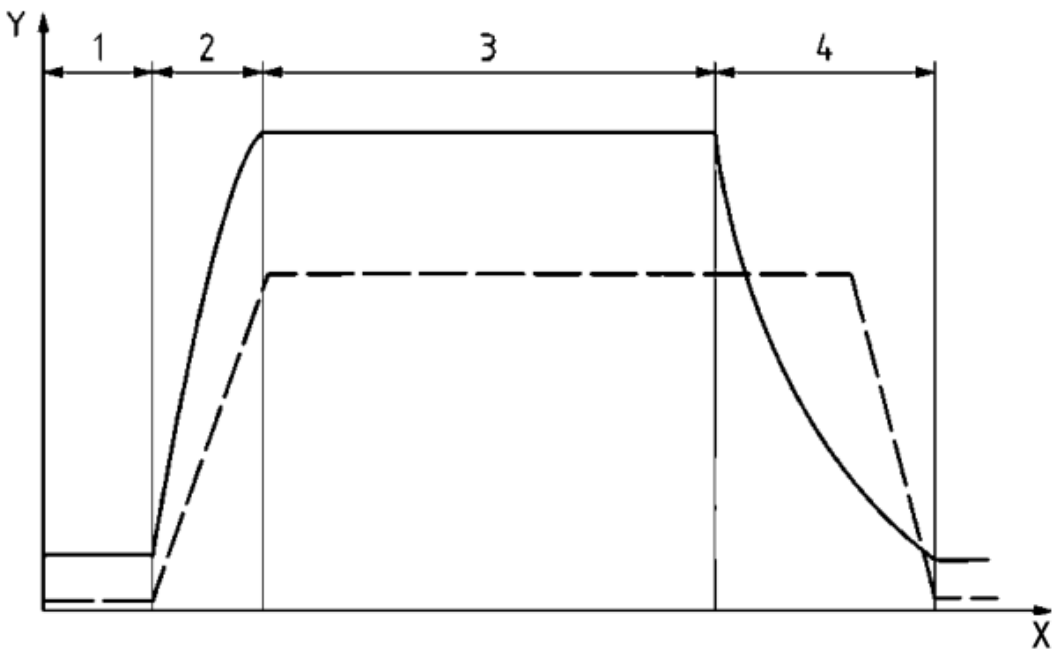
- 键
- X 时间
- Y 温度 () ; 空气超压 ()
- | |
|--------|
| 1 加热阶段 |
| 2 高原期 |
| 3 冷却阶段 |

图 E. 3 - 空气 - 蒸汽混合物循环的腔室温度和压力分布示例



键
X 时间
Y 温度 () ; 空气超压 ()
1 填充阶段 3 个高原期
2 加热阶段 4 个冷却阶段

图 E. 4 - 水喷雾循环的腔室温度和压力分布示例



键
X 时间
Y 温度 () ; 空气超压 ()
1 填充阶段 3 高原期
2 加热阶段 4 冷却阶段

图 E. 5 - 水浸循环的腔室温度和压力分布示例

参考书目

- [1] ISO 9000: 2005, 质量管理体系 - 基础和词汇
- [2] ISO 9000-3: 1991, 质量管理和质量保证标准 - 第 3 部分 ISO 9001 在计算机软件开发, 供应和维护中的应用指南
- [3] ISO 9001: 2000 质量管理体系 - 要求
- [4] ISO 9004: 2000 质量管理体系 - 性能改进指南
- [5] ISO 10993-1, 医疗器械的生物评估 - 第 1 部分: 评估和测试
- [6] ISO 10993-17, 医疗器械的生物评估 - 第 17 部分: 建立可浸出物质的允许限值
- [7] ISO / TS 11139, 保健产品的灭菌 - 词汇
- [8] ISO 14001, 环境管理体系 - 要求和使用指导
- [9] ISO 14040, 环境管理 - 生命周期评估 - 原则和框架
- [10] ISO 14161: 2000, 医疗保健产品的灭菌 - 生物指示剂 - 选择, 使用和结果解释的指导
- [11] ISO 14937: 2000, 医疗保健产品的灭菌 - 灭菌剂表征的一般要求以及医疗器械灭菌过程的开发, 验证和常规控制
- [12] ISO 14971, 医疗设备 - 风险管理在医疗设备中的应用
- [13] ISO 15882: 2003, 医疗保健产品的灭菌 - 化学指标 - 选择, 使用和结果解释的指导
- [14] ISO 15883-1, 洗衣机消毒器 - 第 1 部分: 一般要求, 术语, 定义和测试
- [15] ISO 15883-2, 洗衣机消毒器 - 第 2 部分: 对手术器械, 麻醉设备, 碗, 碗碟, 接收器, 餐具, 玻璃器皿等采用热消毒的洗衣机消毒器的要求和测试
- [16] ISO 15883-4, 清洗消毒器 - 第 4 部分: 使用耐热内镜化学消毒的清洗消毒器的要求和试验
- [17] ANSI / AAMI ST67: 2003, 医疗保健产品的灭菌 - 标签为“无菌”的产品要求
- [18] BLOCK, SS 编, 消毒, 消毒和保存, LIPPINCOTT, WILLIAMS 和 WILKINS, PHILADELPHIA, PA; 第 5 版, 2001
- [19] BOWIE, JH, KELSEY, JC 和 THOMSON, GR BOWIE 和 DICK 高压釜胶带测试, LANCET 16, PP 586-587 (1963)
- [20] CHEN, JHS METHODS OF TESTING VIRUCIDES, DISINFECTION, STERILIZATION AND PRESERVATION, BLOCK, SS, ED., LEA AND FEBINGER, PHILADELPHIA, PA, 1983
- [21] EN 285, 灭菌 - 蒸汽灭菌器 - 大型灭菌器

- [22] EN 556-1, 医疗设备的灭菌 - 医疗设备的要求被指定为“无菌” - 第1部分: 终端灭菌医疗设备的要求
- [23] EN 868-1: 1997, 待灭菌医疗器械的包装材料和系统 - 第1部分: 一般要求和试验方法
- [24] EN 868-2: 1999, 待灭菌医疗器械的包装材料和系统 - 第2部分: 灭菌包装 - 要求和试验方法
- [25] EN 868-3: 1999, 待灭菌医疗器械的包装材料和系统 - 第3部分: 用于制造纸袋 (EN 868-4 中规定) 以及制造袋和卷的纸 (规定在 EN 868-5 中) - 要求和测试方法
- [26] EN 868-4: 1999, 待灭菌医疗器械的包装材料和系统 - 第4部分: 纸袋 - 要求和测试方法
- [27] EN 868-5: 1999, 待灭菌医疗器械的包装材料和系统 - 第5部分: 纸和塑料薄膜结构的加热和自动密封袋和卷轴 - 要求和测试方法
- [28] EN 868-8: 1999 消毒医疗器械的包装材料和系统 - 第8部分: 符合 EN 285 的蒸汽消毒器的可重复使用的消毒容器 - 要求和试验方法
- [29] EN 868-9: 2000, 待灭菌医疗器械的包装材料和系统 - 第9部分: 用于制造热封袋, 卷轴和盖子的聚烯烃无涂层非织造材料 - 要求和试验方法
- [30] EN 868-10: 2000, 待灭菌医疗器械的包装材料和系统 - 第10部分: 用于制造热密封袋, 卷轴和盖子的聚烯烃粘合剂涂层非织造材料 - 要求和试验方法
- [31] EN 12442-1: 2000, 用于制造医疗器械的动物组织及其衍生物 - 第1部分: 风险分析和管理
- [32] EN 12442-2: 2000, 用于制造医疗器械的动物组织及其衍生物 - 第2部分: 采购, 收集和处理的控制
- [33] EN 12442-3: 2000, 用于制造医疗器械的动物组织及其衍生物 - 第3部分: 确认病毒和可传播药物的消除和/或灭活
- [34] EN 13060, 小型蒸汽消毒器
- [35] GAMP 4, 2001 年 12 月在 ISPE (国际制药工程学会) 上发表的“良好的自动化生产规范 (GAMP)” 制药自动化系统验证指南, 3109 W. Martin Luther King 博士, 大道 250 号, 坦帕, FL 33607
- [36] 全球协调工作组 (GHTF) - 第1研究组 (SG1), 2004 年 12 月 3 日的 N029R15 号文件
- [37] HALVORSON, HO 和 ZIEGLER, NR APPLICATIONS OF STATISTICS TO PROBLEMS IN BACTERIOLOGY, JOURNAL OF BACTERIOLOGY, 25 (2) : PP.1101-118, 1932
- [38] IEC 61010-2-040, 测量用电气设备的安全要求: 控制和实验室用途 - 第2-040 部分: 用于处理医用材料的消毒器和清洗消毒器的特殊要求
- [39] IRVINE, TH. F. 和 LILEY, PE STEAM AND GAS TABLES WITH COMPUTER EQUATIONS, ACADEMIC PRESS, 1984

- [40] MORRISSEY, RF 和 PHILLIPS, GB 编辑。灭菌技术: 保健品制造商和使用者的实用指南, 纽约, VAN NOSTRAND REINHOLD, 1995
- [41] 全国罐头协会, 食品罐头和加工者手册, 卷。 1, AVI Publishing Co., Westport, CT, 1968
- [42] PDA, 蒸汽灭菌循环验证, 技术专论 1, Parenteral Drug Association 1978
- [43] PFLUG, IJ MICROBIOLOGY AND ENGINEERING OF STERILIZATION PROCESSES, 1999 第十版, 环境灭菌实验室, 1920 SOUTH FIRST ST, MINNEAPOLIS, PHILADELPHIA, PA, 1978
- [44] PFLUG, IJ 和 HOLCOMB, RG 微生物热破坏原理, 消毒, 灭菌和保存, BLOCK, SS 编, LEA 和 FEBINGER, PHILADELPHIA, PA, 1983
- [45] PFLUG, IJ 和 KRISTEN, DE 进行生物学鉴定, 生产无菌药品和医疗器械的湿热(蒸汽灭菌)过程的控制操作。PDA, JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCE AND TECHNOLOGY, 54 (2) 2000
- [46] SATTAR, SA 和 SPRINGTHORPE, VS METHODS FOR DEVELOPING FOR EVALUATION THE ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF GERMICIDES, PROCEEDINGS OF THE INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON CHEMICAL GERMICIDES IN HEALTH CARE, CINCINNATI, OHIO, 1994 年 5 月, POLYSCIENCE PUBLICATIONS INC, PP 237-254, 1995
- [47] ISO 18472, 医疗保健产品的灭菌 - 生物和化学指标 - 测试设备
- [48] ISO 22442-1, 使用动物组织及其衍生物的医疗设备 - 第 1 部分: 应用风险管理
- [49] ISO 22442-2, 使用动物组织及其衍生物的医疗设备 - 第 2 部分: 采购, 收集和处理控制
- [50] ISO 22442-3, 使用动物组织及其衍生物的医疗设备 - 第 3 部分: 确认病毒和传染性海绵状脑病 (TSE) 药剂的消除和/或灭活
- [51] 国际计量基本术语和通用术语(VIM), BIPM, IEC, IFCC, ISO, IUPAC, IUPAP, OIML, 第二版, 日内瓦, 1993 年

