



# 中华人民共和国国家标准

GB 18278.1—2015/ISO 17665-1:2006  
代替 GB 18278—2000、GB/T 20367—2006

## 医疗保健产品灭菌 湿热 第 1 部分：医疗器械灭菌过程的开发、 确认和常规控制要求

**Sterilization of health care products—Moist heat—  
Part 1: Requirements for the development, validation and routine control  
of a sterilization process for medical devices**

(ISO 17665-1:2006, IDT)

2015-12-10 发布

2017-01-01 实施



中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局  
中国国家标准化管理委员会

发布

## 目 次

前言 .....	I
引言 .....	III
1 范围 .....	1
2 规范性引用文件 .....	1
3 术语和定义 .....	2
4 质量管理体系要素 .....	8
5 灭菌因子的特征描述 .....	9
6 过程和设备的特征描述 .....	9
7 产品确定 .....	12
8 过程确定 .....	12
9 确认 .....	13
10 常规监测与控制 .....	15
11 灭菌后的产品放行 .....	16
12 保持过程的有效性 .....	16
附录 A (资料性附录) 指南 .....	18
附录 B (资料性附录) 基于灭活自然状态微生物菌群的过程确定 (基于生物负载的方法) .....	22
附录 C (资料性附录) 基于参考微生物的灭活和待灭菌产品生物负载的知识的过程确定 (基于生物负载结合生物指示物的方法) .....	23
附录 D (资料性附录) 基于参考微生物灭活的传统过程确定(过度杀灭的方法) .....	24
附录 E (资料性附录) 运行周期 .....	26
参考文献 .....	30

## 前 言

GB 18278 的本部分的全部技术内容为强制性。

GB 18278《医疗保健产品灭菌 湿热》分为以下 2 个部分：

- 第 1 部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求；
- 第 2 部分：应用指南。

本部分是 GB 18278 的第 1 部分。

本部分按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本部分和 GB/T 18278.2 共同代替 GB 18278—2000《医疗保健产品灭菌 确认和常规控制要求 工业湿热灭菌》和 GB/T 20367—2006《医疗保健产品灭菌 医疗保健机构湿热灭菌的确认和常规控制要求》。与 GB 18278—2000 和 GB/T 20367—2006 相比主要差异如下：

- 适用于工业湿热灭菌和医疗保健机构两个方面的湿热灭菌；
- 增加了灭菌因子特征、产品定义、过程定义、安装鉴定、运行鉴定、保持灭菌过程有效性等技术内容。

本部分等同采用 ISO 17665-1:2006《医疗保健产品的灭菌 湿热 对医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求》。

与本部分中规范性引用的国际文件有一致性对应关系的我国文件如下：

- GB 18281.1—2015 医疗保健产品灭菌 生物指示物 第 1 部分：通则(ISO 11138-1:2006, IDT)；
- GB 18281.3—2015 医疗保健产品灭菌 生物指示物 第 3 部分：湿热灭菌用生物指示物(ISO 11138-3:2006, IDT)；
- GB 18282.1—2015 医疗保健产品灭菌 化学指示物 第 1 部分：通则(ISO 11140-1:2005, IDT)；
- GB 18282.3—2009 医疗保健产品灭菌 化学指示物 第 3 部分：用于 BD 类蒸汽渗透测试的二类指示物系统(ISO 11140-3:2007, IDT)；
- GB 18282.4—2009 医疗保健产品灭菌 化学指示物 第 4 部分：用于替代 BD 蒸汽渗透测试的二类指示物(ISO 11140-4:2007, IDT)；
- GB 18282.5—2015 医疗保健产品灭菌 化学物指示物 第 5 部分：用于 BD 类空气排除测试的二类指示物(ISO 11140-5:2007, IDT)；
- GB/T 19022—2003 测量管理体系 测量过程和测量设备的要求(ISO 10012—2003, IDT)；
- 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要求(ISO 11607-1:2006, IDT)；
- GB/T 19633.2—2015 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要求(ISO 11607-2:2006, IDT)；
- GB/T 19973.1—2015 医疗器械的灭菌 微生物学方法 第 1 部分：产品上微生物总数的测定(ISO 11737-1:2006, IDT)；
- GB/T 19973.2—2005 医疗器械的灭菌 微生物学方法 第 2 部分：确认灭菌程序的无菌试验(ISO 11737-2:1998, IDT)；
- YY/T 0287—2003 医疗器械 质量管理体系 用于法规的要求(ISO 13485:2003, IDT)；
- YY/T 0802—2010 医疗器械的灭菌 制造商提供的处理可重复灭菌医疗器械的信息

(ISO 17664:2004, IDT)。

本部分做了下列编辑性修改：

——按照 GB/T 1.1 的要求进行了一些编辑上的修改；

——删除了国际标准的前言；

——引言及参考文献中出现的部分国际标准替换为对应的我国标准。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发行机构不承担识别这些专利的责任。

本部分由国家食品药品监督管理总局提出。

本部分由全国消毒技术与设备标准化技术委员会(SAC/TC 200)归口。

本部分起草单位：山东新华医疗器械股份有限公司、麦迪锦诚医疗器械有限责任公司、国家食品药品监督管理局广州医疗器械质量监督检验中心、倍力曼医疗设备(上海)有限公司。

本部分主要起草人：王洪敏、吕连生、徐红蕾、马文静、徐伟雄、黄秀莲。

本部分所代替标准的历次版本发布情况为：

——GB 18278—2000；

——GB/T 20367—2006。

## 引 言

无菌医疗器械是一种无活微生物的产品。国际标准规定了灭菌过程的确认和常规控制的要求,当医疗器械必须以无菌的形式提供时,在其灭菌前应将各种非预期的微生物污染降至最低。即便医疗器械产品是在满足质量管理体系(例如:ISO 13485)要求的标准制造条件下生产出来的,灭菌前仍会带有少量的微生物,此类产品即属非无菌产品。灭菌的目的就是灭活微生物,将非无菌产品转变为无菌产品。

采用医疗器械灭菌的物理因子和/或化学因子对纯种培养微生物灭活的动力学一般能用残存微生物数量与灭菌程度的指数级关系进行很好的描述。这就意味着无论灭菌程度如何,必然存在微生物存活概率。对于已定的处理方法,残存微生物的存活概率取决于微生物的数量、抗力及处理过程中微生物存在的环境。因此,经过灭菌加工的批量产品中的任一件产品不能保证是无菌的,经过灭菌加工的批量产品的无菌被定义为在医疗器械中存在活微生物的概率。

若得到满足,本标准描述的要求将提供一个预期用于医疗器械的有适当的杀灭微生物活性的湿热灭菌过程。而且,符合本标准能确保灭菌是可靠的和可重复的,从而可以有理由相信灭菌后微生物存活的概率比较低。达到无菌要求的微生物存活概率由监管部门规定,可能因国家而异(例如 YY/T 0615.1)。

设计与开发、生产、安装与服务等质量管理体系的一般要求见 GB/T 19001,医疗器械生产的质量管理体系的特殊要求见 ISO 13485。这些质量管理体系标准认为,制造中的有些过程有效性不能完全通过后续的产品的检验和测试来验证,灭菌就属于这样的过程。因此,在灭菌过程实施前应确认,对灭菌过程的有效性应进行常规监测,应进行设备维护。

暴露于得到适当确认并准确控制的灭菌过程并不是确保产品无菌并适合于预期用途的唯一因素。因此还应注意如下方面:

- a) 进来的原料和/或组件的微生物状况;
- b) 任何用于产品的清洁和消毒程序的常规控制和确认;
- c) 产品制造、装配和包装环境的控制;
- d) 设备和过程的控制;
- e) 人员及其卫生的控制;
- f) 产品的包装方式和包装材料;
- g) 产品的储存条件。

灭菌产品的污染类型不同影响着灭菌过程的有效性。最好是将医疗机构使用过的并按照厂商说明书要求(见 ISO 17664)再次灭菌的每一个产品视为特例。尽管经过清洁,这些产品仍然可能被广泛的微生物所污染,并残存有机和/或无机污染。因此,必须要特别关注器械重复处理过程中清洁和消毒过程的确认和控制。

GB 18278 的本部分描述的要求可以确保与湿热灭菌过程有关的行为正确运行。这些行为在已形成文件的工作计划中有所描述,用来证明以预定限值内的过程变量运行,该湿热灭菌过程将会持续产出无菌产品。

本部分是规范性要求,应与此一致。资料性附录中的指南,不属于规范性要求,并不是作为评审员的评审表来提供。指南中给出的释义和方法应被视为符合本部分要求的恰当手段。如果也能满足本部分的要求,指南中没有给出的方法也可以使用。

灭菌过程的开发、确认和常规控制包含了数个不连贯但相关的活动,例如:校准、维护、产品定义、过程定义、安装鉴定、运行鉴定和性能鉴定。虽然本部分所规定的行为被分组和按特定次序排列,这并不

要求这些行为必须按标准排列的顺序进行。所需行为并不一定是次第进行,因为过程中的开发和确认可能需要反复实施。实施不同的行为可能涉及数个单独的个体和/或组织,他们中的每一个都可能承担一个或多个行为的实施。本部分并不规定特别的个体或组织实施某项行为。

# 医疗保健产品灭菌 湿热

## 第 1 部分:医疗器械灭菌过程的开发、 确认和常规控制要求

### 1 范围

GB 18278 的本部分规定了医疗器械湿热灭菌的开发、确认和常规控制的要求。

注:虽然本部分的范围限于医疗器械,但它规定的要求和提供的指南可适用于其他健康相关产品。

本部分包含以下湿热灭菌过程,但不限于此:

- a) 饱和蒸汽-重力排气系统;
- b) 饱和蒸汽-动力排气系统;
- c) 空气蒸汽混合气体;
- d) 水喷淋;
- e) 水浸没。

注:参见附录 E。

本部分未规定对海绵状脑病(如羊痒症、牛海绵状脑病和克雅症)病原体灭活过程的开发、确认和常规控制的要求。对于处理潜在受这些病原体污染的材料,某些国家制定了特殊的规范。

注:参见 YY/T 0771.1、YY/T 0771.2、ISO 22442-3。

本部分不适用于以湿热和其他灭菌剂(如:甲醛)组合作为灭菌因子的灭菌过程。

本部分未详述标示“无菌”医疗器械的特定要求。

注:应注意,不同国家和地区对于标示医疗器械“无菌”有不同的要求,例如,YY/T 0615.1 或 ANSI/AAMI ST67。

本部分未规定控制医疗器械生产的所有阶段的质量管理体系。

注:本部分并不是制造所需完整的质量管理体系的要求,它只是针对控制灭菌过程所必需的最低要求的质量管理体系的基本要素,这些要素在正文中的适当位置(特别参见第 4 章)作规范性引用。应关注控制医疗器械生产所有阶段(包括灭菌过程在内的)的质量管理体系(见 ISO 13485)。某些国家和地区可能要求医疗器械的提供者实施完整的质量管理体系,并得到第三方的评估。

本部分未规定与湿热灭菌设施的设计和运行相关的职业安全要求。

注:操作安全的要求由 GB 4793.4 规定。另外有些国家还有安全法规。

### 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 11138-1 医疗保健产品灭菌 生物指示物 第 1 部分:通则(Sterilization of healthcare products—Biological indicators—General Requirements)

ISO 11138-3 医疗保健产品灭菌 生物指示物 第 3 部分:湿热灭菌用生物指示物(Sterilization of health care products—Biological indicators—Biological indicators for moist heat sterilization processes)

ISO 11140-1 医疗保健产品灭菌 化学指示物 第 1 部分:通则(Sterilization of health care products—Chemical indicators—Part 1: General requirements)

ISO 11140-3 医疗保健产品灭菌 化学指示物 第3部分:用于BD类蒸汽渗透测试的二类指示物系统(Sterilization of health care products—Chemical indicators—Part 3: Class 2 indicator systems for use in the Bowie and Dick-type steam penetration test)

ISO 11140-4 医疗保健产品灭菌 化学指示物 第4部分:用于替代BD蒸汽渗透测试的二类指示物(Sterilization of health care products—Chemical indicators—Part 4: Class 2 indicators as an alternative to the Bowie and Dick-type test for detection of steam penetration)

ISO 11140-5 医疗保健产品灭菌 化学指示物 第5部分:用于BD类空气排除测试的二类指示物(Sterilization of health care products—Chemical indicators—Part 5: Class 2 indicators for Bowie and Dick-type air removal tests)

ISO 10012 测量管理体系 测量过程和测量设备的要求(Measurement management systems—Requirements for measurement processes and measuring equipment)

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要求(Packaging for terminally sterilized medical devices—Part 1: Requirements for materials, sterile barrier systems and packaging systems)

ISO 11607-2 最终灭菌医疗器械的包装 第2部分:成形、密封和装配过程的确认要求(Packaging for terminally sterilized medical devices—Part 2: Validation requirements for forming, sealing and assembly processes)

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

ISO 11737-2 医疗器械的灭菌 微生物学方法 第2部分:确认灭菌过程的无菌试验(Sterilization of medical devices—Microbiological methods—Part 2: Tests of sterility performed in the validation of a sterilization process)

ISO 13485:2003 医疗器械 质量管理体系 用于法规的要求(Medical devices—Quality management systems—Requirements for regulatory purposes)

ISO 17664 医疗器械的灭菌 制造商提供的处理可重复灭菌医疗器械的信息(Sterilization of medical devices—Information to be provided by the manufacturer for the processing of resterilizable medical devices)

### 3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

#### 3.1

**空气探测器** air detector

用来检测在蒸汽和冷凝水,或灭菌室中是否存在非冷凝气体的装置。

#### 3.2

**自动控制器** automatic controller

根据预定的程序运行参数,控制灭菌器按顺序运行程序所要求各阶段的装置。

#### 3.3

**生物负载** bioburden

产品和/或无菌屏障系统表面和/或内部存活微生物的总数。

[GB/T 19971—2015,定义 2.2]



## 3.4

**生物指示物 biological indicator**

对规定的灭菌过程有特定的抗力,含有活微生物的测试系统。

[GB/T 19971—2015,定义 2.3]

## 3.5

**校准 calibration**

在规定条件下,为确定测量仪器仪表或测量系统所指示的量值,或实物量具或参考物质所代表的量值,与对应的由标准所复现的量值之间关系的一组操作。其目的是通过与标准比较确定测量装置的示值。

[VIM:1993,定义 6.11]

## 3.6

**化学指示物(非生物指示物) chemical indicator( non-biological indicator)**

根据暴露于某过程后发生的化学或物理变化,反映一个或多个预定过程变量变化的测试系统。

[GB/T 19971—2015,定义 2.6]

## 3.7

**密封包装产品 contained product**

在灭菌过程任何阶段,不直接接触灭菌器内环境的产品。

注:灭菌器的内部环境只用于加热和冷却目的,并不是用以取得灭菌效果,例如,密封瓶里的溶液。

## 3.8

**纠正 correction**

为消除已发现的不合格所采取的措施。

注 1:纠正可连同纠正措施一起实施。

注 2:返工或降级可作为纠正的示例。

[GB/T 19000—2008,定义 3.6.6]

## 3.9

**纠正措施 corrective action**

为消除已发现的不合格或其他不期望情况的原因所采取的措施。

注 1:一个不合格可以有若干个原因。

注 2:采取纠正措施是为了防止再发生,而采取预防措施是为了防止发生。

注 3:纠正和纠正措施是有区别的。

[GB/T 19000—2008,定义 3.6.5]

## 3.10

**D 值 D value** **$D_{10}$  值  $D_{10}$  value**

在规定的条件下,灭活 90% 的试验微生物所需时间或剂量。

注:对于本部分来说, $D$  值指灭菌处理后试验微生物减少 90%。

[GB/T 19971—2015,定义 2.11]

## 3.11

**开发 development**

详细制定一个技术规范的行为。

[GB/T 19971—2015,定义 2.13]

## 3.12

**环境控制 environmental control**

运用工程和/或程序体系,将特定环境维持在指定的限值内。

注：包括空气过滤器、液体过滤器、表面消毒、防护服和管理程序。

[GB/T 19971—2015, 定义 2.16]

3.13

**平衡时间 equilibration time**

从参考测量点达到灭菌温度开始,至灭菌负载的所有点都达到灭菌温度所需要的时间。

3.14

**设定 establish**

通过理论确定,并经试验证实。

[GB/T 19971—2015, 定义 2.17]

3.15

**暴露时间 exposure time**

在规定允差范围内维持过程参数的时间。

[GB/T 19971—2015, 定义 2.18]

3.16

**故障 fault**

一个或多个过程参数超出了规定允差范围。

[GB/T 19971—2015, 定义 2.19]

3.17

**$F_0$  值  $F_0$  value**

相当于在参考微生物  $z$  值为 10 °C 时、121.1 °C 下灭菌过程中杀灭微生物的时间,单位为分(min)。

3.18

**医疗保健产品 health care product(s)**

医疗器械(包括体外诊断医疗器械)或医药产品(包括生物制药)。

[GB/T 19971—2015, 定义 2.20]

3.19

**维持时间 holding time**

灭菌室内参考测量点及灭菌负载所有点的温度连续保持在灭菌温度范围内的时间。

3.20

**安装鉴定 installation qualification; IQ**

证明设备已按规范要求提供并安装,并形成文件的过程。

[GB/T 19971—2015, 定义 2.22]

3.21

**负载配置 load configuration**

规定在灭菌室内的物品组合,包括灭菌室固定部件,以及将要灭菌的物品的数量、类型、分布及方向。

3.22

**维护 maintenance**

用以将物品保持在、或恢复至具备其所需功能的状态的所有技术和相关管理行为的组合。

3.23

**医疗器械 medical device**

制造商的预期用途是为下列一个或多个特定目的用于人类的,不论单独使用或组合使用的仪器、设备、器具、机器、用具、植入物、体外试剂或校准器、软件、材料或者其他相似或相关物品。这些目的是:

——疾病的诊断、预防、监护、治疗或者缓解;

- 损伤的诊断、监护、治疗、缓解或者补偿；
- 解剖或生理过程的研究、替代或者调节；
- 支持或维持生命；
- 妊娠控制；
- 医疗器械的消毒；
- 通过对取自人体的样本进行体外检查的方式来提供医疗信息。

其作用于人体体表或体内的主要设计作用不是用药理学、免疫学或代谢的手段获得,但可能有这些手段参与并起一定辅助作用。

[YY/T 0287—2003,定义 3.7]

注:本定义出自 YY/T 0287—2003,由全球协调工作组制定(GHTF 2002)。

### 3.24

#### 测量链 **measuring chain**

测量设备或测量系统的系列要素,其构成从输入(受测量的量值)到输出(测量的结果)的测量信号路径。

### 3.25

#### 微生物 **microorganism**

在显微镜下才能看到的微小个体,包括细菌、真菌、原生动物和病毒。

注:特定的标准可能不需要灭活所有微生物来证明灭菌过程的效果,可按上述定义来进行灭菌过程的确认和/或常规控制。

[GB/T 19971—2015,定义 2.26]

### 3.26

#### 湿热 **moist heat**

以蒸汽或液态水方式存在于水分中的热能,用以达到灭活微生物的目的。

### 3.27

#### 非冷凝气体 **non-condensable gas**

饱和蒸汽过程条件下不能液化的空气和/或其他气体。

### 3.28

#### 运行鉴定 **operational qualification; OQ**

证明已安装的设备按运行程序使用时,是在预定限值内运行,并形成文件的过程。

[GB/T 19971—2015,定义 2.27]

### 3.29

#### 操作周期 **operating cycle**

按照规定顺序执行的程序的所有阶段。

[IEC 61010-2-040:2005]

### 3.30

#### 包装系统 **packaging system**

无菌屏障系统和保护性包装的组合。

[GB/T 19971—2015,定义 2.28]

### 3.31

#### 性能鉴定 **performance qualification; PQ**

证明设备已按操作程序安装和操作,可按预定规范自始至终地生产出符合技术规格的产品,并形成文件的过程。

[GB/T 19971—2015,定义 2.30]

3.32

**预防措施 preventive action**

为消除潜在不合格或其他潜在不期望情况的原因所采取的措施。

注1：一个潜在不合格可以有若干个原因。

注2：采取预防措施是为了防止发生，而采取纠正措施是为了防止再发生。

[GB/T 19000—2008, 定义 3.6.4]

3.33

**灭菌时间 plateau period**

平衡时间加维持时间。

3.34

**过程挑战装置 process challenge device; PCD**

经专门设计模拟被灭菌的产品，并对灭菌过程形成确定的抗力，用于估算过程的有效性能。

[GB/T 19971—2015, 定义 2.33]

3.35

**过程参数 process parameter**

由过程变量获得的规定值。

注：灭菌过程规范包括过程参数及其允差。

[GB/T 19971—2015, 定义 2.34]

3.36

**过程变量 process variable**

灭菌过程范围内的条件，其变化可影响杀灭微生物效果。

示例：时间、温度、压力、浓度、湿度、波长。

[GB/T 19971—2015, 定义 2.35]

3.37

**产品 product**

过程的结果。

注：对于灭菌标准来说，产品为可触及的，可以是原料、半成品、部件和医疗保健产品。

[GB/T 19971—2015, 定义 2.36]

3.38

**产品族 product family**

以相似属性区分的，例如：质量、材料、结构、形状、管腔、包装系统和对灭菌过程表现相似挑战性的产品集合或子集合。

3.39

**参考挑战装置 reference challenge device**

与密封包装产品或灭菌负载具有已知热关联的装置。

3.40

**参考负载 reference load**

用以代表难以灭菌的物品的组合的规定灭菌负载。

3.41

**参考测量点 reference measuring point**

控制周期运行的温度传感器放置的点。

3.42

**参考微生物 reference microorganism**

从一个公认的菌种保存机构中获得的微生物株。

[GB/T 19971—2015, 定义 2.39]

3.43

**重新鉴定 requalification**

为证实某指定过程继续合格而重新进行的部分确认活动。

[GB/T 19971—2015, 定义 2.40]

3.44

**饱和蒸汽 saturated steam**

在冷凝和蒸发之间的具有平衡状态的水蒸气。

3.45

**供给服务 services**

设备运行所必需的外部资源的供给。

示例: 电力、水、压缩空气、排水管道。

[GB/T 19971—2015, 定义 2.41]

3.46

**规范 specification**

阐明要求的文件。

[GB/T 19971—2015, 定义 3.7.3]

3.47

**规定 specify**

在批准的文件内详细的规定。

[GB/T 19971—2015, 定义 2.42]

3.48

**无菌 sterile**

无存活微生物。

[GB/T 19971—2015, 定义 2.43]

3.49

**无菌状态 sterility**

无存活微生物的状态。

注: 实践中无法证实没有微生物存在的这种绝对说法。

[GB/T 19971—2015, 定义 2.45]

3.50

**无菌保证水平 sterility assurance level; SAL**

灭菌后产品上存在单个活微生物的概率。

注: 术语 SAL 为一定数量值, 通常为  $10^{-6}$  或  $10^{-3}$ 。当采用这个数据来确定无菌时, SAL 为  $10^{-6}$  时虽然为低数值, 但比 SAL 为  $10^{-3}$  具有更高的无菌保证。

[GB/T 19971—2015, 定义 2.46]

3.51

**灭菌 sterilization**

经确认使产品无存活微生物的过程。

注: 在灭菌过程中, 微生物的灭活的本质是指数型的, 这样在一个单个物品上存活的微生物也可以用概率来表示。

而这个概率可以降到一个极低值, 但它永远不会降到零[见 SAL (3.50)]。

[GB/T 19971—2015, 定义 2.47]

3.52

**灭菌负载 sterilization load**

同放在一起,拟采用一给定灭菌过程灭菌或已灭菌的物品。

[GB/T 19971—2015,定义 2.48]

3.53

**灭菌过程 sterilization process**

达到无菌规定要求所需的一系列动作和操作。

注:这一系列操作包括产品预处理(如果需要)、在规定的条件下暴露于相应灭菌因子和需要的后处理,灭菌过程不包括灭菌前的清洗、消毒或包装等过程。

[GB/T 19971—2015,定义 2.49]

3.54

**灭菌温度 sterilization temperature**

灭菌温度带的最低温度。

3.55

**灭菌温度范围 sterilization temperature band**

温度的变动范围,表示为灭菌温度和在维持时间内贯穿灭菌负载的最高可允许温度。

3.56

**灭菌室 sterilizer chamber**

灭菌器放置灭菌负载的部分。

3.57

**灭菌因子 sterilizing agent**

物理或化学物质,或这些物质的组合物,具有能在规定条件下达到无菌的充分的杀菌活力。

[GB/T 19971—2015,定义 2.50]

3.58

**热能 thermal energy**

以热的形式存在的能量。

3.59

**无菌检验 test of sterility**

作为确定单元产品或其部分上有或没有活微生物而进行的技术操作,是设定、确认或重新鉴定的一部分。

[GB/T 19971—2015,定义 2.54]

3.60

**确认 validation**

按要求依据预定规范能持续生产产品的过程所需要的结果,它的获得、记录和解释的文件程序。

[GB/T 19971—2015,定义 2.55]

3.61

**z 值 z value**

使  $D$  值成 10 倍变化所需的温度变动值。

## 4 质量管理体系要素

### 4.1 文件

4.1.1 应规定灭菌过程的开发、确认、常规控制和产品放行所需程序。

4.1.2 本部分要求的文件和记录应由指定人员评审和批准(见 4.2.1)。文件和记录的控制应符合 ISO 13485 的要求。

#### 4.2 管理职责

4.2.1 应规定实施且满足本部分要求的职责和权限。按照 ISO 13485, 这种职责和权限应授予有能力的人。

4.2.2 如果本部分的要求由多个具有单独的质量管理体系的团体承担实施, 则应规定每一方的职责和权限。

#### 4.3 产品实现

4.3.1 应规定采购程序。这些程序应符合 ISO 13485 的要求。

4.3.2 应规定产品的识别及可追溯性程序。这些程序应符合 ISO 13485 的要求。

4.3.3 应规定符合 ISO 13485 或 ISO 10012 的系统, 用于满足本部分要求的、包括用于测试目的的仪器工具的所有设备的校准程序。

#### 4.4 测量、分析和改进——不合格品控制

应规定不合格产品的控制和纠正、纠正措施及预防措施的程序。这些程序应符合 ISO 13485 的要求。

### 5 灭菌因子的特征描述

#### 5.1 灭菌因子

5.1.1 用于本部分的灭菌因子应为湿热。

5.1.2 灭菌因子中包含的污染物不应损害产品预期用途的安全性。

#### 5.2 微生物杀灭有效性

若湿热使用范围超出广泛认可的条件范围, 则微生物的杀灭效果应建立和形成文件。

注: 湿热的微生物杀灭效果和它在灭菌过程中的应用已经广泛报道并可在公布的文献资料中见到。

#### 5.3 材料影响

灭菌因子对材料的影响应根据第 6 章和第 7 章的要求进行评估。

#### 5.4 环境考虑事项

一般不认为湿热会对环境有显著影响。然而, 应对灭菌程序运行环境的潜在影响进行评估并且对任何保护环境的必要措施进行识别。此评估应形成文件, 包括潜在的影响(若有)和控制措施(若已识别)。

### 6 过程和设备的特征描述

#### 6.1 过程

##### 6.1.1 总则

应规定所有灭菌过程, 包括:

- a) 运行周期的描述；
- b) 过程参数及其公差；
- c) 能被灭菌的产品族；
- d) 产品灭菌前的所必要的预处理要求；
- e) 参考测量点的位置；
- f) 在空灭菌室内可产生的最小和最大的压力(包括安装的灭菌室附件)；
- g) 周期中每个阶段的降压和升压的变化速率以及允差；
- h) 包含在被允许进入灭菌室中的任何液体、空气、气体或蒸汽中的每种污染物的最大数量,如果该污染物会对灭菌产品造成不利影响；
- i) 被测量且用以鉴定所实施的灭菌过程的过程变量；
- j) 负载配置；
- k) 任何灭菌负载的尺寸和/或质量的限定；
- l) 用于确认灭菌过程重现性的定期检测和可接受准则(若适用)；
- m) 若使用生物指示物,生物指示物(8.5或8.6)的位置和可接受准则的规定；
- n) 若使用化学指示物,化学指示物(8.8)的位置和可接受准则的规定；
- o) 灭菌负载的内外全部需要获得的最低的周期杀灭能力,和用以确定指定灭菌过程对灭菌负载的杀灭能力的方法(若使用微生物方法建立灭菌过程的有效性)；
- p) 运行周期的后处理,若此处理包含于灭菌过程。

#### 6.1.2 饱和蒸汽过程

除了6.1.1的要求外,蒸汽进入灭菌器作为灭菌因子的饱和蒸汽灭菌过程的规定应包括:

- a) 维持时间和在此期间于空灭菌室内(包括安装的灭菌室附件)测得的最低和最高的温度(及其位置)；
- b) 在维持时间内,参考测量点的温度测量值和测得的灭菌室压力对应的饱和蒸汽-压力对应表中的理论蒸汽温度值之间的最大差值；
- c) 除非另有证实,凡属于6.1.1 c)识别的产品族,已知其所包含的材料,由于其设计或负载配置而对蒸汽渗透有所限制,则应提供用于证实非冷凝气体水平的蒸汽渗透试验的描述,无论该非冷凝气体经由蒸汽供应而进入灭菌室内、真空阶段空气泄漏进入灭菌室或由于运行周期的空气排除不充分,该水平都不应影响饱和蒸汽存在于灭菌物品表面；
- d) 若水对灭菌产品及其包装系统的完整性产生不利影响,进入灭菌室的饱和蒸汽中允许悬浮的水的最大量；
- e) 用以证实或判定6.1.1 c)、6.1.1 j)和6.1.1 k)所识别的灭菌负载的灭菌过程有效性的参考负载；
- f) 对于监测装置及其位置以及其结果的解读的描述,若该装置被用于检查所规定的灭菌过程的实施；
- g) 通过质量变化和可见水分确定的参考负载干燥度。

#### 6.1.3 密封包装产品的过程

除6.1.1要求外,对于由指定属于6.1.1c)识别的产品族的产品组成的灭菌负载,和一个已知的最难灭菌的负载配置,灭菌过程的规定应包括下列信息:

- a) 产品和密封容器的详细情况,或若适用的参考产品；
- b) 灭菌室内灭菌负载的尺寸及其位置、定向及其支持系统；
- c) 在灭菌器空载时和有负载时在负载周围的空余空间测得的、用以确定所运行周期实现其杀灭



能力的阶段的温度曲线和位置；

- d) 对于运行周期实现其杀灭能力的阶段,最高和最低的温度及其变化率；
- e) 建立测量最高和最低温度的位置的方法。

## 6.2 设备

### 6.2.1 应规定用于实施灭菌过程的设备,这些规定应包括：

- a) 设备,连同所有必要的配套设施。
- b) 设备和配套设施的所有部件的构造材料,这些部件用以包含和传递蒸汽或其他任何进入灭菌室的气体或液体[见 6.1.1h)]。
- c) 对于用以控制、指示、监测灭菌过程及为灭菌过程提供电子或永久记录的每个测量链：
  - 1) 测量链的描述；
  - 2) 传感器的特征和位置；
  - 3) 可追溯到国家校准标准的测量链校准的确认方法。
- d) 压力变化的最大变化率。
- e) 可被灭菌设备识别的故障,连同任何可视、可听或可记录的报警。
- f) 包括用于人员控制或环境保护的安全特征。
- g) 设备的排放物排入环境符合当地、地方或国家规定的符合性声明。
- h) 若运行周期需要真空,用于确定灭菌室空气泄漏水平的试验的描述和可接受准则。
- i) 若适用,装置(如空气探测器)及其设置的描述,用于探测供给灭菌室的蒸汽中含有的,或灭菌过程的空气排除阶段后残存于灭菌室内的非冷凝气体(包括空气)。

### 6.2.2 应规定设备和配套设施的操作程序,这些规定应包括：

- a) 自动控制器预设的运行周期和能够改变程序的方法；
- b) 操作步骤的说明；
- c) 可以识别未能获得的过程参数的方法以及在这种情况下措施；
- d) 校准和维修说明；
- e) 可以识别控制、指示或记录的测量结果的错误的方法；
- f) 技术支持的联系方式。

### 6.2.3 应规定设备安装的位置,这些规定应包括：

- a) 设备安装的位置、空间和环境。
- b) 安装说明。
- c) 设备正确运行所必需的每项供给的详细内容,包括(若适用)：
  - 1) 隔离方式；
  - 2) 最小和最大压力；
  - 3) 最高温度；
  - 4) 最小流量；
  - 5) 过滤；
  - 6) 最低和最高电压和最大电流；
  - 7) 饱和蒸汽中非冷凝气体和液态水的最高水平；
  - 8) 每种污染物的最大数量。
- d) 支持设备主要重量的部件的承载结构。
- e) 输送蒸汽、气体、空气和水进入待安装灭菌器的空间的部件的构造材料。
- f) 设备的排放物排入环境符合当地、地方或国家规定的符合性声明。

### 6.2.4 灭菌室的灭菌负载支持系统不应妨碍灭菌室达到一致的灭菌条件,也不应导致产品和/或包装

损坏。

6.2.5 应提供方法确保未达到规定的过程参数并不会导致无效的灭菌过程显示为有效。

6.2.6 设备制造商应建立软件应用、更改的程序文件,和/或软件可能影响设备相对于其规格的一致性的生产的应用。

## 7 产品确定

7.1 应规定待灭菌的产品。

7.2 应规定产品的包装系统(若使用),同时包装系统应符合 ISO 11607 的要求。

7.3 应规定产品及其包装系统所属的产品族。

7.4 应规定产品族的分属准则。

7.5 应定义过程挑战装置(PCD),如该装置用以代表产品及其包装系统对灭菌过程的挑战。

7.6 对于每个过程变量,应规定产品及其包装系统(若使用)能暴露其中的限值。限值应根据使用的所有材料与材料的组合予以识别。应识别产品在任何过程变量的组合下暴露或重复暴露(若适用)最不利灭菌因子条件时,对其物理和化学特性以及生物相容性的影响。

过程参数的示例包括:

- 温度;
- 限定值的维持时间;
- 压力;
- 压力的变化速率;
- 温度的变化速率。

注:要规定这些过程参数的限值,因为超过规定的限值会对产品和/或其包装的性能有不良影响。

7.7 若产品和/或其包装系统存在的含水量会影响到灭菌过程的效果,则应规定其限定值。

7.8 当暴露于建议的灭菌温度和暴露次数时,密封包装产品的稳定性和性能不应受到不利影响。

7.9 若灭菌后残留在产品上的污染物会影响产品的完整性,污染物种类及可接受的最大限值应予以规定。

7.10 应对系统进行规定,以确保产品和/或包装系统灭菌时不会影响灭菌过程的有效性。该系统应至少包括以下要素:

- a) 有效的清洁和消毒(若预期再处理),包括可重复使用包装系统,若适用(比如,硬质灭菌容器);
- b) 暴露于灭菌过程之前或之后包装系统的完整性;
- c) 可能会影响产品生物负载的局部环境控制;
- d) 当使用基于生物负载的方法决定过程参数时,应按照 ISO 11737-1 对生物负载进行评估。

## 8 过程确定

8.1 应规定灭菌过程的过程参数及其限值。若适用,应测量并使用物理参数建立过程,用以核实过程的可重复性。

8.2 应规定灭菌过程在产品内和/或外需要取得的最低灭菌保证水平(SAL)。

8.3 灭菌过程不应将产品及其包装系统(若使用)暴露于超过 7.6 规定的过程参数水平和 7.9 识别的污染物水平。

8.4 若使用饱和蒸汽对产品灭菌,在维持时间开始时,空气残留和非冷凝气体的水平不应阻碍饱和蒸汽与产品的所有表面接触,包括内腔、管腔和管路的表面。

8.5 如果按照在 8.11a) 中的描述使用生物指示物作为建立灭菌过程的一部分时,生物指示物应符合

ISO 11138-1 和 ISO 11138-3 的要求。应识别微生物菌种、数量、抗力和产品的形式,并应考虑已使用和预期灭菌过程的特性以及预计或待确立的生物负载水平。

产品的形式可包括产品接种或在产品内放置接种载体。

8.6 根据 8.11b)、c)和/或 d)描述的方法,若生物指示物系统被作为建立饱和蒸汽灭菌过程的一部分时,生物指示物系统应符合 ISO 11138-1 和 ISO 11138-3 的要求。

8.7 对于密封包装产品,当暴露于预期灭菌过程时,产品及其包装系统对于试验菌种杀灭能力应为已知。

8.8 如果化学指示物用于建立灭菌过程的一部分,化学指示物应符合 ISO 11140 的适用部分,并且在灭菌过程之前、之中和之后,化学指示物的反应、污染和/或转移不应对其对医疗器械有不利影响。

8.9 用于评估规定灭菌过程对根据第 7 章识别的产品进行的灭菌,PCD 的有效性、试验方法和可接受准则应建立并形成文件。

8.10 灭菌过程应至少由以下内容之一建立:

- 医疗器械制造商,和/或包装材料制造商和/或灭菌器制造商(见 ISO 17664)提供的数据;
- 与已经规定产品族的产品有相似性;
- 将提供规定的 SAL 值的运行周期的开发。

8.11 在灭菌过程中于产品内和/或产品表面取得的 SAL 值应:

- a) 通过已知的生物负载而建立(参见附录 B 和附录 C);或
- b) 通过“过度杀灭”的方法而确定;或
- c) 通过证明在维持时间内,产品的所有部分都暴露于国家标准或法规规定的过程参数,予以定义;或
- d) 被认为是与 c)中的规定相等或超过其要求,若产品属于规定的灭菌过程适用的产品族,同时该灭菌过程的平衡时间不超过相同产品族的产品所允许平衡时间的最大值。

8.12 对于通过微生物方法建立的灭菌过程,以下内容适用:

- 生物负载的确定应按照 ISO 11737-1 进行;
- 无菌试验应按照 ISO 11737-2 进行;
- 用于建立过程的产品应能代表常规生产的产品;
- 使用的设备应能重复运行实现比灭菌过程低的杀灭能力的过程参数组合,这个低杀灭能力的微生物灭活水平允许针对总结果使用插值法计算。

8.13 暴露于灭菌过程后,产品及其包装若需要处理以保持其无菌,则应规定该处理。

## 9 确认

### 9.1 通则

9.1.1 确认的每个阶段均应依据程序文件执行。

9.1.2 确认过程中,所使用的每个固定和便携设备中的部件应符合规定,对此应予验证。

9.1.3 应记录和证实确认过程中,产品、设备或灭菌过程的任何更改,其有关规格也应相应修改(同时见第 12 章)。

9.1.4 用于确认的每个试验仪器的测量链应有:

- 可追溯到国家标准的校准;
- 有效的维修维护证书(若适用);
- 根据技术和适用的管理要求验证的校准状态;
- 按照用以控制灭菌过程和判断测试结果所使用的测量链的数值,进行校准的验证。

9.1.5 装置于灭菌器的仪表所指示和记录的数据与在相近位置放置的独立传感器记录的数值,两者之

间的相关性应予以验证。

9.1.6 若适用,应在安装鉴定、运行鉴定和性能鉴定过程中对故障识别系统功能以及性能规定的符合性予以验证。

9.1.7 如果现有的灭菌器和灭菌过程被用于新产品灭菌时,若没有对设备或现有灭菌负载作出影响既有灭菌过程的改变,安装鉴定和运行鉴定阶段可予忽略。

9.1.8 应验证将要执行的定期试验的有效性[见 6.1.1 d)和 10.3]。

## 9.2 安装鉴定

### 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 的要求,以及供给服务符合 6.2.3 的要求。

### 9.2.2 安装

应验证安装符合 6.2.3 的要求。

### 9.2.3 功能

应验证 6.2.1 详述的设备和安全操作系统能按规格运行,运行周期与 6.1.1 a)一致,同时没有任何来自供给或设备的泄漏。

## 9.3 运行鉴定

9.3.1 运行鉴定应证明已安装的设备能按照第 8 章中的定义实施灭菌过程,并且应按照 6.1 列举的每项要求(若适用)建立数据。

9.3.2 所使用温度传感器的数量和位置的原理,其用于证明在空灭菌室内(包括固定部分),也可包括在测试负载(若使用)内的温度分布达到要求,对此应予文件化。

## 9.4 性能鉴定

9.4.1 性能鉴定应证明,产品使用常规灭菌的设备并已暴露于规定的灭菌过程。

9.4.2 用于证明灭菌负载已符合要求的温度传感器的数量和位置,其原理应予以文件化。

9.4.3 检查应包括并验证:

- a) 文件证实安装鉴定和运行鉴定合格;
- b) 灭菌测试负载构成的产品会被常规处理,且该产品所属的产品族与灭菌过程分属的产品族一致,或该产品能代表对灭菌过程构成最大挑战的产品族;
- c) 包装系统与预期用于常规生产或再处理的产品的包装系统相同;
- d) 预处理符合 6.1.1d);
- e) 负载配置符合 6.1.1j)并且已知为最难灭菌;
- f) 灭菌负载的尺寸和/或质量符合 6.1.1k)。

9.4.4 对于以下每项内容,研究应予建立:

- a) 与第 8 章中规定的灭菌过程以及在 7.6 中规定的过程变量限值一致。
- b) 若适用,在 6.1.3 中要求的数据。
- c) 在 6.1.1e)、6.1.1m)和 6.1.1n)中指定的位置,产品内外的暴露曲线。
- d) 使用 6.1.2 定义的过程,在维持期间测得的灭菌负载内的维持时间和最低以及最高温度及其位置。
- e) 6.1.2a)识别的在灭菌过程的灭菌时间的温度曲线:

- 在参考测量点测得；
- 在灭菌负载内外测得；
- 由灭菌室内的压力确定。

注：在确定测得温度和计算温度之间最大允差时，需关注国家或地方的要求，如，见 GB 8599。

- f) 化学指示物的反应，若适用(见 8.8)。
- g) 过程挑战装置的反应，若适用。
- h) 包装系统的完整性，若适用。

9.4.5 如果灭菌过程是基于生物负载或通过微生物方法(见 8.5 或 8.6)来验证，则除测量物理参数外，还应将生物指示物放置在位于 9.4.4 中指定的位置的产品内和/或外，然后暴露于以下条件之一：

- 将灭菌过程的杀灭能力降至与该生物指示物相当；将该灭菌处理的结果插值计算，以证明在应用该灭菌过程情况下，能够满足最低微生物杀灭有效性的规定要求。
- 在灭菌过程参数的允差低端进行完整的灭菌周期，处理的结果用于证实在应用该灭菌过程情况下，能够满足最低微生物杀灭有效性的规定要求这一预测。
- “过度杀灭”的处理。

注：参见附录 B、附录 C 和附录 D。

9.4.6 性能鉴定应包括灭菌负载经一系列至少连续 3 次暴露于灭菌过程，这证明与灭菌过程规定一致并且灭菌程序具有可重复性。

9.4.7 性能鉴定过程中不符合灭菌程序规定的项目应予以评审并纠正。

若故障原因与被确认灭菌过程的有效性无关(见以下示例)，则可将该测试形成文件，因为与灭菌过程的性能无关而无需再连续暴露 3 次。

示例：电源故障、供给损失和外部显示设备故障。

## 9.5 确认的评审和批准

9.5.1 对于安装鉴定、运行鉴定和性能鉴定过程中汇集的或产生的信息，应评审其与确认过程中每个阶段规定的可接受准则的一致性。评审的结果应形成文件并批准(见 4.1.2)。

9.5.2 应证实灭菌过程的规格，包括过程参数及其容差。该规格应包括将特定灭菌负载分属于灭菌过程的符合性准则，形成文件应至少包括以下内容：

- a) 能进行处理的产品族；
- b) 负载配置；
- c) 灭菌负载的尺寸和/或质量；
- d) 产品的任何预处理步骤；
- e) 包装系统和包装方法的描述；
- f) 医疗器械在包含有多种医疗器械的包装内的分布，若适用；
- g) 定期试验(见 10.3)；
- h) 过程挑战装置和与之相关的产品族；
- i) 生物负载，若适用。

## 10 常规监测与控制

10.1 应对每个运行周期进行常规监测和控制。

10.2 维护合格和再次认证(若适用)的证据应予以验证。

10.3 (若适用)设备的运行状态应通过来自以下方面(不限于这些方面)的定期试验的证据予以验证：

- a) 空气泄漏进入灭菌室；

- b) 进入灭菌室的饱和蒸汽或热传导介质的质量(可能包括对非冷凝气体、真空泵给水的电导率、污染物、水分的检测);
- c) 自动控制(例如,用于验证运行周期持续正确运行的测试);
- d) 蒸汽渗透;
- e) 灭菌过程(例如,用于验证灭菌过程保持可重复性的测试)。

10.4 灭菌过程的实施应通过化学指示物(见 8.8)或(若使用)生物指示物系统(见 8.5 或 8.6)的结果,和通过证实常规监测的数据与确认获得的数据在规定的容差内相匹配,得到验证。

10.5 对于饱和蒸汽过程,应包括以下数据(若适用):

- a) 灭菌时间内的灭菌温度、灭菌室压力和理论蒸汽温度;
- b) 灭菌时间;
- c) 至少包括运行周期每个阶段的灭菌室温度和灭菌室压力;
- d) 由过程挑战装置获得的结果;
- e) 过程监测系统的温度和/或压力,若作为过程控制的一部分使用时。

10.6 对于密封包装产品的过程,数据应包括(若适用):

- a) 在参考挑战装置中测得的温度,若作为过程控制的一部分使用时;
- b) 加热、暴露和冷却过程中灭菌室温度和灭菌室压力的曲线;
- c) 放置在 9.4.4c)中识别的位置处的产品在加热、暴露和冷却过程中的温度曲线,若作为过程控制的一部分使用时;
- d) 灭菌时间或维持时间;
- e) 灭菌室内的加热介质达到均质状态所需过程参数的数值;
- f) 为证实包装系统的干燥度和完整性,对灭菌负载进行检查的结果。

10.7 所有的记录应根据 4.1.2 予以保存。

## 11 灭菌后的产品放行

11.1 应规定用于灭菌过程记录的评审和灭菌后产品放行的程序。该程序应明确将灭菌过程视为合格的要求(适当时参见 9.5.2 和 10.3)。如果不符合要求,应认定产品为不合格并根据 4.4 进行处理。

11.2 应规定系统以确保能清晰区分处理过和未处理过的物品。

## 12 保持过程的有效性

### 12.1 持续有效性的证明

12.1.1 待灭菌的产品应符合:

- a) 第 7 章的产品定义;
- b) 在 6.1.1j)中定义的负载配置;
- c) 在 6.1.1k)中定义的尺寸和质量准则。

12.1.2 应验证在规定间隔时间内定期试验、校准、维护任务及再鉴定已正确完成。

12.1.3 应定期验证产品的准备和/或包装的环境质量。

12.1.4 应规定并强制执行在制造和/或包装区域中的人员的卫生、清洁和着装的要求。

12.1.5 若灭菌过程使用真空,应在规定间隔时间进行空气泄漏试验。

12.1.6 如果灭菌过程依赖将空气排出灭菌室以使饱和蒸汽快速而均匀地渗透入灭菌负载,则应每天在使用灭菌器之前进行蒸汽渗透试验。

使用对灭菌过程中空气排除和蒸汽渗透具有确定挑战的装置进行蒸汽渗透试验。对于工业灭菌,

如果是对一致的、确定的、已知的不阻碍蒸汽渗透的负载进行灭菌,也可使用基于规定的物理参数测量和对于过程失败的可能性所进行的风险评估的替代方法进行测试。

12.1.7 产品应符合生物负载的要求,若适用。

## 12.2 再校准

应根据 4.3.3 定期验证每个测量链用于控制、指示或记录灭菌过程的准确性和可靠性。

## 12.3 设备维护

12.3.1 预防性维护应按照程序文件进行计划和执行。

12.3.2 设备在所有规定的维护任务已经成功完成并被记录之前不应用于处理产品。

12.3.3 应保存维护计划、维护程序和维护记录,并由指定人员定期评审(见 4.1.2)。评审的结果应形成文件。

## 12.4 再鉴定

12.4.1 用于确定的产品和规定设备的灭菌过程应在规定时间间隔和任何改变评价后进行再鉴定,再鉴定进行的程度应予以证实。

12.4.2 再鉴定程序应予以规定且再鉴定报告应予保存(见 4.1.2)。

12.4.3 再鉴定数据应按照文件规定的程序对比可接受准则进行评审。再鉴定数据连同纠正和所做的纠正措施的报告应予以保存(见 4.1.2)。

## 12.5 变更评估

应评估对灭菌过程有效性影响的任何变更。需考虑的变更应包括,若适用:

- a) 能引起过程参数变更的部件的更换;
- b) 能引起进入灭菌室内泄漏量增加的部件的更换;
- c) 灭菌室内均质状态的变动;
- d) 新的或经修改的软件和/或硬件;
- e) 过程参数的任何变更;
- f) 供给服务和对供给服务维护的结果的任何变更;
- g) 包装和/或包装程序的任何变更;
- h) 负载配置的任何变更;
- i) 产品材料、材料来源或设计的任何变更。

评估的结果应形成文件,包括作出决定的理由,以及灭菌过程、产品或再鉴定的要求的变更程度。

附 录 A  
(资料性附录)  
指 南

注 1: 本附录中所列出的指南不能作为评估遵守本部分的清单,指南的目的是通过提供解释和用于实现特定要求的可接受的方法,从而有助于获得一个对本部分的一致理解和执行。可以使用本指南之外的其他方法,但是应证明所选方法的使用是有效遵守本部分的。

注 2: 为了便于检索,附录中的编号方式与本部分的编号一致。

### A.1 范围

已确定的文件化程序的有效执行对于医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制是必需的。通常认为此类程序是质量管理体系的要素。通过标准化地参考医疗器械质量管理体系标准 ISO 13485,本部分识别并规定了质量管理体系的要素,这些要素对于灭菌过程的有效控制是必要的。本部分既不要求执行符合 ISO 13485 的完整的质量管理体系,也不要求第三方机构评估本部分规定的质量管理体系的要素。应当注意在某些国家和地区现存的医疗器械制造的质量管理体系及第三方机构对此类体系的评估的法规要求。

### A.2 规范性引用文件

规范性引用文件给出的要求是本部分的要求,但引用程度仅在于本部分的引用部分;引用部分可能是整个标准或仅限于特定条款。

### A.3 术语和定义

无指南提供。

### A.4 质量管理体系要素

注: 见 A.1。

#### A.4.1 文件

ISO 13485:2003 中 4.2.3 和 4.2.4 分别规定了文件和记录的控制要求。

在 ISO 13485:2003 中,文件的要求涉及文件(包括规范和程序)和记录的产生、控制。

#### A.4.2 管理职责

ISO 13485:2003 中 5.5 规定了责任和权利方面的要求,人力资源方面的要求见 ISO 13485:2003 中 6.2。

ISO 13485 中,管理职责的要求涉及管理承诺、以顾客为关注焦点、质量方针、策划、职责、权利和沟通,以及管理评审。

灭菌过程的开发、确认和常规控制可以包括许多独立的单位,每个独立的单位负责某些要素。本部分要求定义承担特定职责的单位,同时要求这些定义形成文件。权利和职责的定义要在单位的质量管



理体系中形成文件。要求承担本部分规定要素职责的单位指派这些要素给有能力胜任的人员,这些人员的能力通过合适的培训与获得相应资格予以证明。

#### A.4.3 产品实现

注: ISO 13485 中,产品实现的要求涉及产品生命周期,包括顾客要求的确认、设计和开发、采购、生产控制和监测与测量设备的校准。

A.4.3.1 采购要求见 ISO 13485:2003 中 7.4。特别需要注意的是 ISO 13485:2003 中用于采购产品确认的条款 7.4.3 适用于来自组织之外的一切产品和服务。

A.4.3.2 识别和可追溯性方面的要求见 ISO 13485:2003 中 7.5.3。

A.4.3.3 监测和测量设备校准的要求见 ISO 13485:2003 中 7.6。

#### A.4.4 测量、分析和改进——不合格品控制

不合格品控制程序和纠正措施程序分别见 ISO 13485:2003 中 8.3 和 8.5.2。

在 ISO 13485 中,测量、分析和改进的要求涉及过程监测、不合格品控制、数据分析和改进(包括纠正措施和预防措施)。

#### A.5 灭菌因子的特征描述

本活动的目的是描述灭菌因子的特征,阐述微生物有效性,评价暴露于灭菌因子对材料方面、人员安全识别要求和环境保护的影响。

本活动可被一个测量或典型系统承担;最终的设备规定宜涉及使用任何试验或典型系统承担的试验性研究。

#### A.6 过程和设备的特征描述

本活动的目的是描述整个灭菌过程和安全可重复的实现灭菌过程的必要设备的特征。

一个灭菌过程针对一个特定的产品族和负载配置建立。本说明宜包括通过运行周期定义暴露曲线的过程参数和用于证实可重复性的过程参数。宜识别形成杀灭能力的暴露的比例,以及定义能影响杀灭力和产品性能的过程参数的上下限。灭菌过程的说明和实现过程的设备宜包含充分的、当暴露一个新的产品或负载配置时讨论过程定义考虑的细节。

#### A.7 产品确定

本活动的目的是定义即将灭菌的产品,包括灭菌之前产品的微生物特性(生物负载)和产品包装方式及灭菌时表现的方式。

用于构造和包装产品的材料的结合宜能忍受在湿热过程中典型的过程。宜定义任何由产品设计和材料造成的限制。

#### A.8 过程确定

本活动的目的是确定一个灭菌过程详细的参数适用于确定的产品,不降低产品安全、质量和性能要求。

灭菌过程可与已经证实为某相同产品族的处理产品的设备相区分开来。可通过制造商区分或为指

定产品所在产品族研发。宜观察在所有情形下,过程参数的限值和定义产品时规定的暴露限值。  
运行周期的示例在附录 E 中有图示。

### A.9 确认

确认的目的是建立在过程确定中发展而来的灭菌过程能被有效可重复地实施到灭菌负载。确认由许多可识别阶段组成:安装鉴定、运行鉴定和性能鉴定。设备、服务和安装说明的一致性在安装确认期间鉴定。规定的灭菌过程的实施在运行鉴定期间建立,并且产品内和/或产品表面要求的 SAL 值的获得在性能鉴定期间建立。

### A.10 常规监测与控制

日常显示和控制的目的是确保证实的灭菌过程已经实施到产品。这可将灭菌过程期间和用于证实规定灭菌过程能被实施的定期试验中获得的数据作为证据。

### A.11 灭菌后产品的放行

产品灭菌完成的目的是确定产品已经被成功暴露于规定的灭菌过程并且能被取出使用。

### A.12 保持过程的有效性

本活动的目的是识别和执行,预测规定灭菌过程在日常处理期间宜持续传递到产品所必要的检查和试验。

引发疑问的任何关于将传递到灭菌负载的杀灭力变更宜有评审。每个证实的要素和日常显示的责任方在表 A.1 中显示。

表 A.1 灭菌因子特征和灭菌过程开发、确认和日常控制的要素

要素	目的	组成	责任方
质量体系	提供一个控制灭菌过程所有阶段的结构	管理职责、设计控制、产品实现、测量、分析和改进	涉及承担要素的所有组织
灭菌因子的特征描述	定义灭菌因子及其微生物特征	灭菌因子定义、微生物有效性、材料影响	灭菌过程的研发者
灭菌过程和设备特征的描述	定义整个灭菌过程和执行过程必要的设备	灭菌过程描述、设备说明、辅助设备、服务定义、安全和环境	灭菌器制造商,与灭菌过程开发者合作,若适用
产品确定	确定进行灭菌的产品	产品说明、包装材料、灭菌前的产品质量	进行灭菌的产品的制造商(和灭菌器制造商,基于灭菌设备的声明)
过程确定	为完成识别产品的无菌同时维持产品的安全和性能而确定的灭菌过程	研发、生物安全、处理残留、产品相容性、再次灭菌的限制	进行灭菌的产品的制造商,若合适可与灭菌器制造商相结合,医疗保健产品

表 A.1 (续)

要素	目的	组成	责任方
确认	证明确定的灭菌过程能被有效和可重复传递到灭菌负载	安装鉴定、运行鉴定、性能鉴定、评审和确认的批准	对产品进行灭菌的责任组织(或产品制造商或再处理设施),若合适可与灭菌器制造商结合;产品制造商或再处理机构,若合适可与灭菌产品的组织结合
常规检测与控制	证明确认的灭菌过程在确定的公差内已被实施到灭菌负载内的所有物品	灭菌负载、配置、灭菌过程显示、记录批、定期试验、记录保持	产品制造商或再处理机构
灭菌后的产品放行	评审日常控制程序的记录,决定一个特殊灭菌负载的布置	记录评审、指示物试验(若有)、产品处理、纠正措施(若有)	产品制造商或再处理机构
保持过程的有效性	确保证实灭菌过程的持续可接受性		灭菌器制造商、产品制造商或再处理设施,若合适连同对产品进行灭菌的组织

## 附录 B

### (资料性附录)

#### 基于灭活自然状态微生物菌群的过程确定

##### (基于生物负载的方法)

### B.1 概述

关于本方法的指南和讨论已在文献中给出,例如 Halverson and Zeigler 1932<sup>[37]</sup>, Pflug and Holcomb 1983<sup>[44]</sup>, PDA 1978<sup>[42]</sup> 和 Pflug 1999<sup>[43]</sup>。

该方法要求对自然状态下的生物负载有广泛的认知。可以代表性的出现的生物负载宜根据 ISO 11737-1 进行确定。对于热抗性,可能需要筛选不同菌株。

### B.2 取样

用于研究过程定义所选取的产品宜代表日常生产的产品。

### B.3 程序

**B.3.1** 产品宜被暴露在预期灭菌过程的预定增量的灭菌因子中。

**B.3.2** 宜建立增量所要求的精确和准确性,并且灭菌因子的释放宜被控制并监测以符合确定的限值。

**B.3.3** 在暴露于灭菌因子之后,产品宜单独进行无菌试验(见 ISO 11737-2)。

**B.3.4** 将了解到的在无菌试验中显示无菌生长的产品比例和暴露于灭菌因子的程度之间相关联的知识用于定义灭菌过程。

**B.3.5** 经识别的水平的灭菌宜进行三次以证实其可重复性。

### B.4 后续

在确定的时间间隔内使用代表常规生产的产品宜证实灭菌过程持续的合适程度。

该方法要求对生物负载持续进行监测和控制。

附录 C  
(资料性附录)

基于参考微生物的灭活和待灭菌产品生物负载的知识的过程确定  
(基于生物负载结合生物指示物的方法)

C.1 概述

有关本方法的指南和讨论能在 GB 19972 中找到,并见诸文献,如 Halverson and Zeigler 1932<sup>[37]</sup>, Pflug 和 Holcomb 1983<sup>[44]</sup>, PDS 1978<sup>[42]</sup> 和 Pflug 1999<sup>[43]</sup>。

C.2 程序

C.2.1 宜确定产品内最难灭菌的位置。

C.2.2 由已知数量的对灭菌因子具有已知抗力的微生物组成的、对灭菌过程构成的挑战宜通过以下两者之一建立:

- a) 在产品内最难获得灭菌条件的位置或位置的代表处放置生物指示物;
- b) 在产品内最难完成灭菌条件的地方使用参考微生物进行产品接种。

注:接种的产品可被认为是生物指示物(见 8.5 和 ISO 11138-1)。

C.2.3 挑战装置的包装宜与日常生产产品的包装相同,并且宜被放置在最难获得灭菌条件位置处的灭菌负载内。

C.2.4 宜将灭菌负载暴露于灭菌因子中,选定的条件的杀灭能力低于常规灭菌,以便不是所有的参考微生物都被灭活。

C.2.5 经定义的灭菌处理宜进行三次以证实其可重复性。

C.2.6 存活的微生物数量宜通过直接计数确定或通过最大可能数技术估算。

C.2.7 参考微生物的灭活比率宜予以计算。

C.2.8 通过了解生物负载[根据 8.11 a)建立]和参考微生物灭活比率,可以确定获得规定的无菌性所要求的灭菌处理程度。

## 附录 D

### (资料性附录)

#### 基于参考微生物灭活的传统过程确定(过度杀灭的方法)

##### D.1 概述

D.1.1 本附录描述了基于参考微生物灭活的过程。该过程被广泛使用并经常用来进行可重复利用的物品的灭菌。确认这些产品的灭菌过程要求用一个不同于未使用产品灭菌过程的方法,因为灭菌过程的挑战很难定义,并且灭菌预处理很难确认和控制。在此情形下的灭菌过程经常将传递处理保守设计成超过要求完成的规定的无菌水平。该处理经常被称为“过度杀灭”,能通过基于一种试验微生物的计算确定(全周期方法),或通过一个定义微生物的减少水平来确定(部分周期方法)。

D.1.2 过度杀灭的方法最适合用于能通过线性描述灭活动力学的灭菌过程。

D.1.3 指南和过度杀灭方法的讨论在 GB 19972 中给出,并在参考文献 Halverson and Zeigler 1932<sup>[37]</sup>, Pflug and Holcomb 1983<sup>[44]</sup>, PDA 1978<sup>[42]</sup>和 Pflug 1999<sup>[43]</sup>中给出。

##### D.2 程序

D.2.1 宜确定产品内的最难完成灭菌的位置。

D.2.2 灭菌过程的挑战宜通过以下两者之一创立:

- a) 在产品内最难完成灭菌条件的位置或位置的代表处放置生物指示物;
- b) 在产品内最难完成灭菌条件的地方使用参考微生物进行产品接种。

注:一个接种的产品可被认为是生物指示物(见 8.5 或 8.6 和 ISO 11138-1)。

D.2.3 挑战的包装宜与日常生产产品的包装相同并且宜被包含在放置到灭菌条件最难达到的位置处的灭菌负载内。

##### D.3 部分周期方法

D.3.1 灭菌负载宜被暴露在设计处理传递水平降低条件下的灭菌因子。

D.3.2 在生物指示物上符合 ISO 11138-3 的使  $10^6$  微生物灭活的处理程度宜进行确认。

D.3.3 确定的处理水平宜重复执行三次以证明其可重复性。

D.3.4 如果确认了  $10^6$  存活微生物灭活,考虑到灭菌因子灭活动力学特征和生物指示物上的微生物数量和抗力,通过对  $10^{-6}$  或更好的预测存活概率进行推算来决定处理的程度。

D.3.5 处理程度能被保守定义为使用处理水平降低的两倍。

##### D.4 全周期方法

D.4.1 灭菌负载宜暴露于在传递处理水平将使符合 ISO 11138-3 的生物指示物灭活的条件下的灭菌因子。

D.4.2 生物指示物的菌含量至少宜超过 0.5 与 log 以 10 为底的对数的乘积,可通过  $F_{\text{bio}}^{12}$  和确定的生物指示物  $D_{121}$  来计算。这要考虑到微生物操作的影响和因为与产品或污染材料相接触造成的试验菌  $D$  值的变更。

$F_{\text{bio}}$ 通过式(D.1)计算:

$$F_{\text{bio}} = D_{121} (\lg N_0 - \lg N) \quad \dots\dots\dots (D.1)$$

式中:

$D_{121}$ ——生物指示物暴露温度为 121 °C 时的  $D$  值;

$N_0$  ——生物指示物的预暴露存活数量;

$N$  ——生物指示物的暴露后存活数量。

**D.4.3** 对湿热有高抗性并适合使用此方法的微生物,例如,嗜热脂肪杆菌、环状芽孢杆菌、生孢梭菌和萎缩芽孢杆菌。

**D.4.4** 能在灭菌室内发生的传递杀灭力变动和能引起阳性试验片的概率宜被包含在计算中以确定  $F_0$ 。

**D.4.5** 对于目标  $F_0$ ,灭菌负载宜被暴露于灭菌因子以确定有无灭活。若试验结果确定,该处理水平是可接受的,则宜完成两个重复周期以证明其可重复性,并确认灭菌过程传递的定义处理。

附录 E  
(资料性附录)  
运行周期

注：本附录描述了用于湿热灭菌的典型工作周期。图示为典型示例。

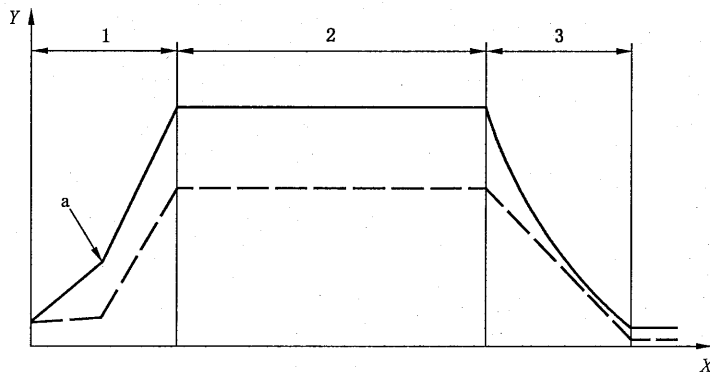
E.1 饱和蒸汽——重力排气系统

E.1.1 本周期最早预期用于表面灭菌，因为无法确定空气从织物和管腔的排除；当蒸汽作为载热体时，也被用于容器中液体的灭菌过程。

E.1.2 饱和蒸汽灭菌周期的灭菌室排气口的温度和压力曲线的示例见图 E.1。

E.1.3 灭菌过程由以下三个主要阶段组成：

- a) 加热阶段：打开排气口，饱和蒸汽通入灭菌室或在室内产生，直至达到规定要求，通常由温度的测量来决定。然后关闭排气口，同时饱和蒸汽继续进入或在灭菌室产生直至达到灭菌温度和相应的饱和蒸汽压力。
- b) 灭菌阶段：灭菌室内饱和蒸汽维持灭菌温度的规定时间。
- c) 冷却阶段：该阶段可因产品类型不同而变化。为避免快速减压，需向灭菌室通入空气，而后恢复至正常大气压。当对密闭容器中的液体进行冷却时，需向灭菌室通入经过滤的压缩空气。当灭菌室内压力恢复至常压，密闭容器达到安全温度时，本阶段即告结束。



说明：

X ——时间；

Y ——温度(———)，饱和蒸汽压力(-----)；

1 ——加热阶段；

2 ——灭菌阶段；

3 ——冷却阶段；

a ——排气结束。

图 E.1 饱和蒸汽重力排气周期的灭菌室温度和压力曲线示例

E.2 饱和蒸汽——强排气

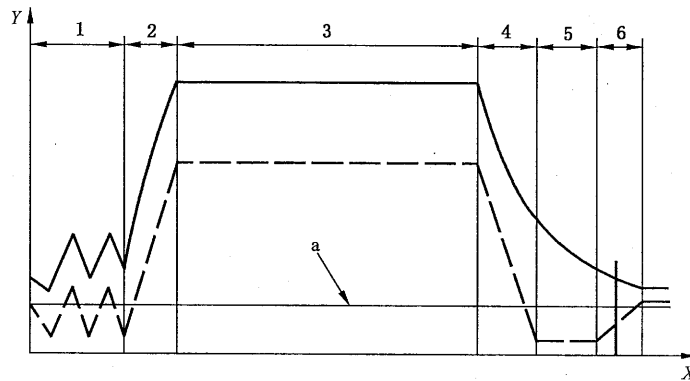
E.2.1 本周期主要用于很难排除空气的产品，比如多孔材料、管路和/或腔体及包装物。它可用于接触表面的灭菌。



E.2.2 灭菌室温度和压力曲线的示例见图 E.2。这只是许多新型灭菌器完成的示例之一。

E.2.3 灭菌过程由以下 6 个主要阶段组成：

- a) 抽真空阶段：通过一次高度真空或真空与高于和/或低于正常大气压的蒸汽脉动相结合的方法从灭菌室及灭菌负载中排出空气；
- b) 进汽阶段：饱和蒸汽进入灭菌室直到灭菌室内的灭菌温度和压力达到要求；
- c) 灭菌阶段：饱和蒸汽在灭菌室内规定时间段内维持灭菌温度和压力；
- d) 排汽阶段：灭菌室内蒸汽排尽，并达到预定的真空水平；
- e) 干燥阶段：对要求干燥的物品，灭菌室周围或夹套的温度和灭菌室的真空度都维持在预定水平；
- f) 真空解除阶段：使空气通过微生物过滤器进入灭菌室，直至达到正常大气压。



说明：

X ——时间；

Y ——温度(———)，饱和蒸汽压力(- - - - -)；

1 ——抽真空阶段；

2 ——进汽阶段；

3 ——灭菌阶段；

4 ——排汽阶段；

5 ——干燥阶段；

6 ——压力恢复阶段；

a ——大气压。

图 E.2 饱和蒸汽机械排气周期的灭菌室温度和压力曲线示例

### E.3 空气加压周期

#### E.3.1 概述

该运行周期主要适用于密闭容器中的产品并且在周期中某个阶段，容器中的压力超过灭菌室内的压力，由此导致密闭容器的破坏或密封完整性受损，在该条件下适用超压补偿。

对于此类包装的产品，可使用许多灭菌过程以确保产品外部的压力与产品内部的压力相平衡。

#### E.3.2 空气蒸汽混合

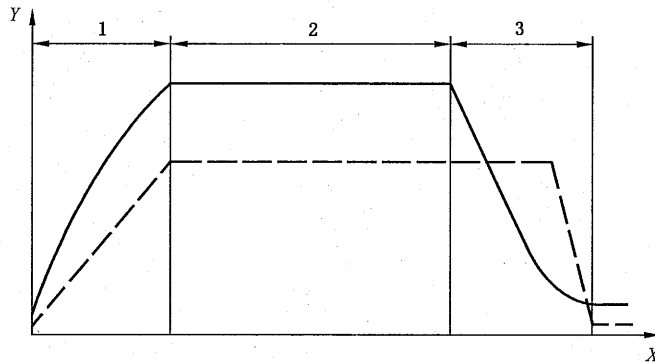
E.3.2.1 灭菌室温度和压力曲线的示例见图 E.3。

E.3.2.2 该灭菌过程有以下三个主要阶段组成：

- a) 加热阶段：该阶段的第一部分与重力排气系统是相同的，除了产品完整性会受到上升的蒸汽压

力的影响外只是关闭的。蒸汽继续进入灭菌室直到达到规定的灭菌温度。若产品在该阶段期间需要超压,而带入空气的压力不能充分保护设备时应使用压缩空气。通常需利用周期方式保持一个均匀环境。

- b) 灭菌阶段:周期和灭菌温度维持规定的一段时间。
- c) 冷却阶段:产品的冷却使用冷的压缩气或冷水来完成。在该阶段期间,通过压缩空气来预防灭菌室急速降压对产品的伤害。然后灭菌室维持要求的压力直到产品被充分冷却,之后达到大气压力。



说明:

X——时间;

Y——温度(——),饱和蒸汽压力(- - - - -);

1——加热阶段;

2——灭菌阶段;

3——冷却阶段。

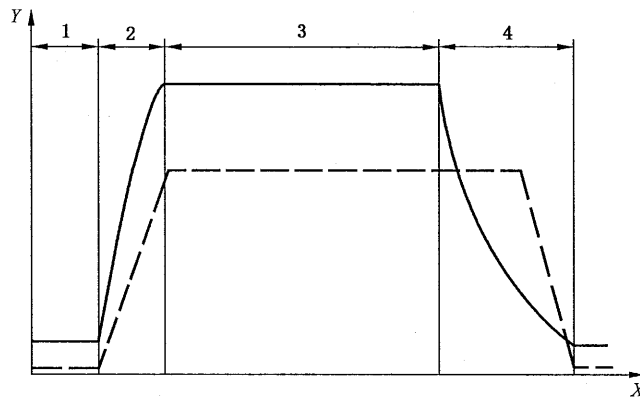
图 E.3 空气蒸汽混合气体周期的灭菌室温度和压力曲线示例

### E.3.3 水喷淋

E.3.3.1 灭菌室温度和压力的概况的示例见图 E.4。

E.3.3.2 灭菌过程主要由以下四个阶段组成:

- a) 注水阶段:在灭菌周期的开始,将大量水引入灭菌器系统或由蒸汽产生冷凝水。然后喷淋到产品上。
- b) 加热阶段:加热到要求的灭菌温度,通过引入空气和蒸汽进入周期系统或通过热交换器加热水并将压缩气引入灭菌室。
- c) 灭菌阶段:运行周期系统,使水在规定时间内维持所需的灭菌温度。
- d) 冷却时间:通过压缩气维持灭菌室内的压力,使用循环水控制降温速度,使产品冷却。当产品降至安全温度时,灭菌室减压。



说明：

X —— 时间；

Y —— 温度(——)，饱和蒸汽压力(-----)；

1 —— 注水阶段；

2 —— 加热阶段；

3 —— 灭菌阶段；

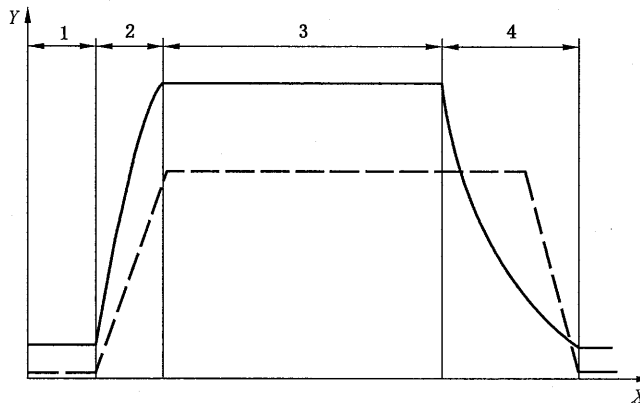
4 —— 冷却阶段。

图 E.4 水喷淋周期的灭菌室温度和压力曲线示例

### E.3.4 水浸没

E.3.4.1 灭菌室温度和压力曲线的示例见图 E.5。

E.3.4.2 这是一个类似的水喷淋系统的运行周期，不包括产品为维持形状完全浸入水。



说明：

X —— 时间；

Y —— 温度(——)，饱和蒸汽压力(-----)；

1 —— 填充阶段；

2 —— 加热阶段；

3 —— 灭菌阶段；

4 —— 冷却阶段。

图 E.5 水浸没周期的灭菌室温度和压力曲线示例

### 参 考 文 献

- [1] GB/T 19001—2008 质量管理体系 要求
- [2] GB/T 19000—2008 质量管理体系 基础和术语
- [3] GB/T 19003—2008 软件工程 GB/T 19001—2000 应用于计算机软件的指南
- [4] GB/T 19004—2011 追求组织的持续成功 质量管理方法
- [5] GB/T 16886.1—2011 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
- [6] GB/T 16886.17—2005 医疗器械生物学评价 第17部分:可沥滤物允许限量的建立
- [7] GB/T 19971 医疗保健产品灭菌 术语
- [8] GB/T 24001—2004 环境管理体系 要求及使用指南
- [9] GB/T 24040—2008 环境管理 生命周期评价 原则与框架
- [10] GB/T 19972—2005 医疗保健产品灭菌 生物指示物 选择、使用及检验结果判断指南
- [11] GB/T 19974—2005 医疗保健产品灭菌 灭菌因子的特性及医疗器械灭菌过程的设定、确认和常规控制的通用要求
- [12] YY/T 0316 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用
- [13] GB/T 32310 医疗保健产品灭菌 化学指示物 选择、使用和结果判断指南
- [14] YY/T 0734.1 清洗消毒器 第1部分:通用要求、术语定义和试验
- [15] YY/T 0734.2 清洗消毒器 第2部分:对外科和麻醉器械等进行湿热消毒的清洗消毒器要求和试验
- [16] GB 30689 内镜自动清洗消毒机卫生要求
- [17] YY/T 0615(所有部分) 标示“无菌”医疗器械的要求
- [18] BLOCK, S. S., ed., Disinfection, sterilization, and preservation, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, PA; 5th Edition, 2001.
- [19] BOWIE, J. H., KELSEY, J. C. and THOMSON, G. R. The Bowie and Dick autoclave tape test, Lancet 16, pp 586-587 (1963).
- [20] CHEN, J. H. S. Methods of testing virucides, Disinfection, Sterilization and Preservation, Block, S. S., ed., Lea and Febinger, Philadelphia, PA, 1983.
- [21] GB 8599 大型蒸汽灭菌器技术要求 自动控制型
- [22] YY/T 0698.2 最终灭菌医疗器械包装材料 第2部分:灭菌包装材料 要求和试验方法
- [23] YY/T 0698.3 最终灭菌医疗器械包装材料 第3部分:纸袋(YY/T 0698.4 所规定)、组合带和卷材(YY/T 0698.5 所规定)生产用纸 要求和试验方法
- [24] YY/T 0698.4 最终灭菌医疗器械包装材料 第4部分:纸袋 要求和试验方法
- [25] YY/T 0698.5 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
- [26] YY/T 0698.6 最终灭菌医疗器械包装材料 第6部分:用于低温灭菌过程或辐射灭菌的无菌屏障系统生产用纸 要求和试验方法
- [27] YY/T 0698.7 最终灭菌医疗器械包装材料 第7部分:环氧乙烷或辐射灭菌屏障系统生产用可密封涂胶纸 要求和试验方法
- [28] YY/T 0698.8 最终灭菌医疗器械包装材料 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

- [29] YY/T 0698.9 最终灭菌医疗器械包装材料 第9部分:可密封组合袋、卷材和盖材生产用无涂胶聚烯烃非织造布材料 要求和试验方法
- [30] YY/T 0698.10 最终灭菌医疗器械包装材料 第10部分:可密封组合袋、卷材和盖材生产用涂胶聚烯烃非织造布材料 要求和试验方法
- [31] EN 12442-1:2000 Animal tissues and their derivatives utilized in the manufacture of medical devices—Part 1: Analysis and management of risk
- [32] EN 12442-2:2000 Animal tissues and their derivatives utilized in the manufacture of medical devices—Part 2: Controls on sourcing, collection and handling
- [33] EN 12442-3:2000 Animal tissues and their derivatives utilized in the manufacture of medical devices—Part 3: Validation of the elimination and/or inactivation of viruses and transmissible agents
- [34] YY 0646 小型蒸汽灭菌器 自动控制型
- [35] GAMP 4, The Good Automated Manufacturing Practice (GAMP) Guide for Validation of Automated Systems in Pharmaceutical Manufacture, December 2001, ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering), 3109 W. Dr. Martin Luther King, Jr. Blvd., Suite 250, Tampa, FL 33607.
- [36] Global Harmonization Task Force (GHTF)—Study Group 1 (SG1), Document N029R15, dated 3 December, 2004.
- [37] HALVORSON, H.O. and ZIEGLER, N.R. Applications of statistics to problems in bacteriology, *Journal of Bacteriology*, 25(2): pp.101-118, 1932.
- [38] IEC 61010-2-040 测量、控制和实验室用电气设备的安全要求 第2-040部分:用于处理医用材料的灭菌器和清洗消毒器的特殊要求
- [39] IRVINE, Th. F. and LILEY, P. E. Steam and Gas tables with computer equations, Academic Press, 1984.
- [40] MORRISSEY, R.F. and PHILLIPS, G.B., eds. Sterilization technology: A practical guide for manufacturers and users of health care products, New York, Van Nostrand Reinhold, 1995.
- [41] National Canners Association, Manual for food Canners and Processors, Vol.1, AVI Publishing Co., Westport, CT, 1968.
- [42] PDA, Validation of steam sterilization cycles, Technical monograph No. 1, Parenteral Drug Association 1978.
- [43] PFLUG, I.J. Microbiology and Engineering of Sterilization Processes, 1999 Tenth Edition, Environmental Sterilization Laboratory, 1920 South First St, Minneapolis, Philadelphia, PA, 1978.
- [44] PFLUG, I.J. and HOLCOMB, R.G. Principles of thermal destruction of microorganisms, Disinfection Sterilization and Preservation, Block, S.S., ed., Lea and Febinger, Philadelphia, PA, 1983.
- [45] PFLUG, I.J. and KRISTEN, D.E. Carrying out Biological Qualification, the Control Operation of Moist-Heat (Steam Sterilization) Processes for Producing Sterile Pharmaceuticals and Medical Devices. PDA, *Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 54 (2) 2000.
- [46] SATTAR, S.A. and SPRINGTHORPE, V.S. Methods under development for evaluating the antimicrobial activity of germicides, Proceedings of the International Symposium on Chemical Germicides in Health Care, Cincinnati, Ohio, May 1994, Polyscience Publications Inc, pp 237-254, 1995.
- [47] GB/T 24628—2009 医疗保健产品灭菌 生物与化学指示物 测试设备
- [48] YY/T 0771.1—2009 动物源医疗器械 第1部分:风险管理应用

[49] YY/T 0771.2—2009 动物源医疗器械 第2部分:来源、收集与处置的控制

[50] ISO 22442-3 Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives—Part 3: Validation of the elimination and/or inactivation of viruses and transmissible spongiform encephalopathy (TSE) agents

[51] International Vocabulary of Basic and General Terms in Metrology (VIM), BIPM, IEC, IFCC, ISO, IUPAC, IUPAP, OIML, 2nd ed, Geneva, 1993; IUPAC, IUPAP, OIML, 2nd ed, Geneva, 1993.

---

中华人民共和国  
国家标准  
医疗保健产品灭菌 湿热  
第1部分:医疗器械灭菌过程的开发、  
确认和常规控制要求

GB 18278.1—2015/ISO 17665-1:2006

\*

中国标准出版社出版发行  
北京市朝阳区和平里西街甲2号(100029)  
北京市西城区三里河北街16号(100045)

网址 [www.spc.net.cn](http://www.spc.net.cn)

总编室:(010)68533533 发行中心:(010)51780238

读者服务部:(010)68523946

中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷  
各地新华书店经销

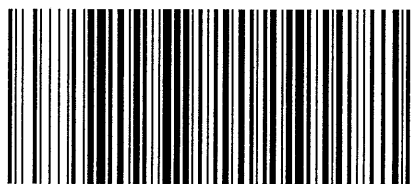
\*

开本 880×1230 1/16 印张 2.5 字数 68 千字  
2016年1月第一版 2016年1月第一次印刷

\*

书号: 155066·1-51389

如有印装差错 由本社发行中心调换  
版权专有 侵权必究  
举报电话:(010)68510107



GB 18278.1-2015