



# 中华人民共和国医药行业标准

YY/T 1464—2016/ISO 25424:2009

---

## 医疗器械灭菌 低温蒸汽甲醛灭菌 过程的开发、确认和常规控制要求

**Sterilization of medical devices—Requirements for the development,  
validation and routine control of a low temperature steam and  
formaldehyde sterilization process for medical devices**

(ISO 25424:2009, Sterilization of medical devices—  
Low temperature steam and formaldehyde—Requirements for development,  
validation and routine control of a sterilization process  
for medical devices, IDT)

2016-01-26 发布

2017-01-01 实施

---



国家食品药品监督管理总局 发布

## 前 言

本标准按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本标准使用翻译法等同采用 ISO 25424:2009《医疗器械灭菌 低温蒸汽甲醛 医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求》。

本标准做了下列编辑性修改：

——由于标准名称中第一段“医疗器械灭菌”已限定标准的适用范围是对医疗器械进行灭菌，故标准名称修改为《医疗器械灭菌 低温蒸汽甲醛灭菌过程的开发、确认和常规控制要求》。

与本标准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：

——YY 0679—2008 医用低温蒸汽甲醛灭菌器(EN 14180:2003,NEQ)；

——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 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/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)。

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。

本标准由国家食品药品监督管理总局提出。

本标准由全国消毒技术与设备标准化技术委员会(SAC/TC 200)归口。

本标准起草单位：山东新华医疗器械股份有限公司、国家食品药品监督管理局广州医疗器械检验中心、广东省食品药品监督管理局审评认证中心。

本标准主要起草人：邱纬宇、王洪敏、孙志刚、张海军。

## 引 言

无菌医疗器械是无存活微生物的产品。本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,此类产品均属非无菌产品。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。

满足本标准的要求能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低温蒸汽甲醛灭菌过程。此外,符合本标准的灭菌可确保其可靠性和可重复性,可以认为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,制造中有些过程的有效性不能完全通过后续产品的检验和测试来验证,灭菌就属于这类过程。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,并对设备进行维护。

暴露于已确认并能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) 使用的原料和/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) 产品的运输和储存条件。

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,应特别注意器械重复处理过程中清洁和消毒过程的确认和控制。

在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标准要求的恰当手段。如果也能满足本标准的要求,指南中没有给出的方法也可以采用。

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。虽然本标准所规定的活动被分组和按特定次序排列,这并不要求这些活动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独立的个体和/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。本标准并不规定特别的个体或组织实施某项行为。

本标准所要求的活动也可能对环境产生影响,此影响应考虑并最小化。环境方面的要求见附录 D。

## 医疗器械灭菌 低温蒸汽甲醛灭菌 过程的开发、确认和常规控制要求

### 1 范围

#### 1.1 适用

1.1.1 本标准规定了医疗器械低温蒸汽甲醛灭菌过程的开发、确认和常规控制的要求。

注：虽然本标准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产品和设备。

1.1.2 本标准适用于过程开发者、灭菌设备制造商、被灭菌的医疗器械制造商和负责医疗器械灭菌的单位进行医疗器械的灭菌(见 GB/T 19974—2005 中表 E.1)。

1.1.3 本标准覆盖了使用混合低温蒸汽甲醛作为灭菌剂、仅在低于环境压力工作的灭菌过程。

#### 1.2 不适用

1.2.1 本标准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。

1.2.2 本标准未详述标示“无菌”医疗器械的特定要求。

1.2.3 本标准未规定控制医疗器械生产的所有阶段的质量管理体系。

注：本标准并不是制造所需完整的质量管理体系的要求,它只是对于控制灭菌过程所必须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。更多指南见 GB/T 19974—2005 的 E.2。

1.2.4 本标准未规定与低温蒸汽甲醛灭菌设施的设计和运行相关的职业安全要求。

注 1：操作安全的要求由 IEC 61010-2-040 规定。

注 2：注意国家的安全法规。

1.2.5 本标准不包括确定水平或残留的甲醛和/或它的反应产物的分析方法。

注 1：关注 EN 14180 中的要求。

注 2：注意可能存在一些国家法定监管规定的医疗器械产品中甲醛残留量的限制。

1.2.6 本标准不包括一些灭菌前所需的预处理工作,如清洁、消毒与包装。

注：对于可重复灭菌的医疗器械,制造商应提供其预处理的信息(见 ISO 17664)。

### 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。

GB 18281.5—2015 医疗保健产品灭菌 生物指示物 第 5 部分:低温蒸汽甲醛灭菌用生物指示物(ISO 11138-5:2006, IDT)

ISO 11138-1 医疗保健产品灭菌 生物指示物 第 1 部分:通则(Sterilization of health care products—Biological indicators—Part 1:General requirements)(ISO 11138-1:2006)

ISO 11140 医疗保健产品灭菌 化学指示物(Sterilization of health care products—Chemical indicators)

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估计 (Sterilization of medical devices—Microbiological methods—Part 1: Determination of a population of microorganisms on products) (ISO 11737-1:2006)

ISO 11737-2 医疗器械的灭菌 微生物学方法 第2部分:产品上微生物总数的估计 (Sterilization of medical devices—Microbiological methods—Part 2: Tests of sterility performed in the validation of a sterilization process) (ISO 11737-2:1998)

ISO 13485 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 13485:2003)

EN 4180:2003 医用低温蒸汽甲醛灭菌器 (Sterilizers for medical purposes—Low temperature steam and formaldehyde sterilizers—Requirements and testing)

### 3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

#### 3.1

##### **调整 adjustment**

校正测量装置或系统,以显示所确立的校准值。

#### 3.2

##### **解析 aeration**

灭菌过程的一个或几个部分,在特定的条件下甲醛及其反应产物从灭菌负载中解吸附至预定水平的过程,这些过程可以在灭菌器中进行,也可在单个柜室内进行。

[EN 14180:2003,定义 3.2]

#### 3.3

##### **空气排除 air removal**

从灭菌室和灭菌的负载中去除空气,便于灭菌剂的穿透。

#### 3.4

##### **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]

#### 3.5

##### **生物指示物 biological indicator; BI**

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]

#### 3.6

##### **校准 calibration**

在规定条件下的系列操作,用于确定测量仪器或测量系统的示值,或由实物量具或参考物质所代表的值,与由标准得出的相对应值之间的关系。

[GB/T 19971—2015,定义 2.4]

#### 3.7

##### **变更控制 change control**

对产品或程序所建议的变更进行适当性的评估和决定。

[GB/T 19971—2015,定义 2.5]

## 3.8

**化学指示物 chemical indicator**

根据暴露于某一灭菌过程所产生的化学或物理变化,显现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]

## 3.9

**处理 conditioning**

在灭菌周期的维持时间之前对灭菌物品进行处理,使所有灭菌负载达到预定的温度和湿度的过程。

[EN 14180:2003,定义的 3.7]

## 3.10

**解吸附 desorption**

在接触时间阶段完成后,从灭菌室和灭菌物品中排除灭菌剂。

[EN 14180:2003,定义的 3.11]

## 3.11

**D 值 D value**

在规定的条件下,灭活试验微生物总数的 90%所需的时间或剂量。

[GB/T 19971—2015,定义 2.11]

注:低温蒸汽甲醛灭菌的 D 值以分钟计。

## 3.12

**环境控制 environmental control**

运用工程和(或)程序化系统,将指定区域的环境条件保持在规定的限值内。

注:这样的系统包括空气和液体过滤器、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**

参考测量点达到灭菌温度和灭菌负载各部分都达到灭菌温度之间的时间间隔。

[YY 0697—2008,定义的 3.6]

## 3.14

**建立 establish**

通过理论评估确定,并经实验证实。

[GB/T 19971—2015,定义 2.17]。

## 3.15

**暴露时间 exposure time**

从灭菌剂注入灭菌室到解吸附开始之间的时间间隔。

[EN 14180:2003,定义的 3.14]

## 3.16

**故障 fault**

指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

 **$F_{\text{BIO}}$  值  $F_{\text{BIO}}$  value**

产品的初始种群微生物的对数和 D 值。

注:可用于表达“总抗力”的生物指示物。

3.18

**维持时间 holding time**

灭菌室内,温度、蒸汽压力、蒸汽中的甲醛浓度保持在预设范围之内的时间。

注:平衡时间之后就是维持时间 [见 YY 0697—2008 的 3.8]。

3.19

**染菌载体 inoculated carrier**

染上一定数量测试微生物的支撑材料。

3.20

**安装鉴定 installation qualification; IQ**

证明设备已按规范要求提供和安装,获得并形成文件化证据的过程。

[GB/T 19971—2015,定义 2.22]

3.21

**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。

[ISO 13485,定义 3.7]

3.22

**灭菌溶液 microbicidal solution**

甲醛水溶液,用于在灭菌器中产生灭菌剂。

[YY 0697—2008,定义 3.9]

注:灭菌剂溶液通常含有稳定剂,如醇类。

3.23

**运行鉴定 operational qualification; OQ**

证明已安装的设备按运行程序使用时能在预定限值内运行,获得并形成文件化证据的过程。

[GB/T 19971—2015,定义 2.27]

3.24

**参数放行 parametric release**

根据能证明过程参数在规定允差范围内的记录,声明该产品无菌。

[GB/T 19971—2015,定义 2.29]

3.25

**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]

## 3.26

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

设计成对灭菌过程具有确定的抗力,用于评估过程性能的装置。

[GB/T 19971—2015,定义 2.33]

注:该装置被设计成染菌载体或化学指示物被放置在灭菌剂最难到达的地方。而指示器不应影响过程挑战装置的性能。

## 3.27

**过程参数 process parameter**

过程变量的规定值。

[GB/T 19971—2015,定义 2.34]

注:灭菌过程规范包括过程参数及其允差。

## 3.28

**过程变量 process variable**

灭菌过程的条件,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]。

## 3.29

**产品 product**

过程的结果。

[GB/T 19000—2008]

注:对于灭菌标准来说,产品为有形的,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]。

## 3.30

**菌种保存库 recognized culture collection**

根据“国际公认微生物菌种保存专利与法规”布达佩斯(Budapest)公约建立的国际菌种保存机构。

[GB/T 19971—2015,定义 2.38]

## 3.31

**参考测量点 reference measuring point**

用于控制灭菌周期的温度传感器的放置位置。

[EN 14180:2003,3.29]

## 3.32

**参考微生物 reference microorganism**

从公认的菌种保存库获得的菌株。

[GB/T 19971—2015,定义 2.39]

## 3.33

**再鉴定 requalification**

为证实某一规定过程持续合格而重新进行的部分确认活动。

[GB/T 19971—2015,定义 2.40]

## 3.34

**残留挑战装置 residues challenge device**

用于评估灭菌周期的解析效果的装置。

## 3.35

**供给服务 services**

设备运行所必需的各种外源供给。

示例:电力、水、压缩空气、排放管道 [GB/T 19971—2015,定义 2.41]。



3.36

**规定 specify**

在批准的文件内详细阐明。

[GB/T 19971—2015, 定义 2.42]

3.37

**灭菌剂 sterilant**

由蒸汽和气态甲醛形成的灭菌介质。

[EN 14180:2003, 定义 3.31]

注：灭菌剂由灭菌溶液蒸发产生，并输送进灭菌室。

3.38

**灭菌注入 sterilant injection**

单次或多次将灭菌剂注入真空灭菌室中，直到达到设定的压力。

[EN 14180:2003, 定义 3.32]

3.39

**无菌的 sterile**

无存活微生物的。

[GB/T 19971—2015, 定义 2.43]

3.40

**无菌 sterility**

无微生物存活的状态。

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]

3.41

**灭菌 sterilization**

经确认的使产品无存活微生物的过程。

注：在灭菌处理中，微生物的灭活特性用指数函数表示。因此，任何单件产品上活微生物的存在可用概率表示。概率可以减少到很低，但不可能降到零。[GB/T 19971—2015, 定义 2.47]

3.42

**灭菌周期 sterilization cycle**

在灭菌器内为达到灭菌和解吸附目的而自动进行的整个过程。

[EN 14180:2003, 定义 3.37]

3.43

**灭菌负载 sterilization load**

采用给定灭菌过程，同放在一起待灭菌或已灭菌的物品。

[GB/T 19971—2015, 定义 2.48]

3.44

**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]

3.45

**灭菌因子 sterilizing agent**

在规定的条件下，具有充分的杀灭活力以达到无菌的物理或化学物质，或其组合。

[GB/T 19971—2015,定义 2.50]

注：消毒剂缩合以进行灭菌的医疗器械的表面上所产生的冷凝物的膜。

### 3.46

#### 存活曲线 survivor curve

显示在规定条件下随暴露于灭活因子的递增而变化的微生物总数的灭活情况的图表。

[GB/T 19971—2015,定义 2.51]

### 3.47

#### 确认 validation

为确定某一过程可持续生产出符合预定规格产品所需结果的获取、记录和解释的文件化程序。

[GB/T 19971—2015,定义 2.55]

## 4 质量体系管理要素

### 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 本标准相关的文件和记录应由指定人员评审和批准文件(见 4.2.1),文件和记录应符合 ISO 13485 的适用条款。

### 4.2 管理职责

4.2.1 应对实施且满足本标准要求的职责和权力加以规定。按照 ISO 13485 的适用条款,这种职责和权利应授予有能力的人。

4.2.2 如果本标准的要求由多个具有独立的质量管理体系的组织承担实施,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。

注：ISO 13485 有设计评审的详细要求。

4.3.3 应规定用于满足本标准要求的所有设备(包括用于测试目的的仪器)校准程序。这些程序应符合 ISO 13485 的要求。

### 4.4 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 概述

本章目的是定义灭菌因子,证明灭菌效果,识别影响灭菌效果的因素,评估灭菌因子对接触材料的影响,确定人员安全及环境保护的要求。

注 1: 经过数十年应用和发展,低温蒸汽甲醛灭菌过程和低温蒸汽甲醛性质已被广泛认识。但新灭菌过程的开发仍需进一步研究。

注 2: 若需要研究非传统甲醛混合物的灭菌因子,则可以在规定的设计和开发控制下进行。

## 5.2 灭菌因子

应规定灭菌剂和灭菌因子生成的过程。若适用,应包括在灭菌溶液有效期内的储存条件。

注 1: 更多指南见 EN 14180:2003。

注 2: 低温蒸汽甲醛灭菌过程是一个在蒸汽灭菌过程基础上修改的灭菌过程。甲醛溶液汽化为蒸汽和甲醛气体混合物,通过在医疗器械表面产生的冷凝膜来实现对微生物的杀灭。

## 5.3 灭菌效果

应提供证明灭菌因子在灭菌过程中灭菌效果的数据。低温蒸汽甲醛的灭菌效果应被全面记录,并可在文档中查询到。

注: 灭菌器制造商应该向客户提供这些数据。

## 5.4 材料影响

低温蒸汽甲醛对灭菌器和灭菌产品的材料的影响,经过数十年的实践应用已被充分了解。但引入新材料进行灭菌时(重复适用时),应评估和记录相应的影响。

## 5.5 环境考虑事项

灭菌过程使用甲醛,应对运行环境的潜在影响进行评估,并对任何保护环境的必要措施进行规定。此评估应形成文件,包括潜在的影响(若有)和控制措施(若已规定)。

注 1: 见 CEN 指南 4《产品标准中纳入环境方面的指南》。

注 2: 见附录 D。

注 3: 符合国家的法规的环保要求。

## 6 过程和设备特征描述

### 6.1 概述

本章目的是定义整个灭菌过程和确保灭菌设备能够安全可重复地实现灭菌过程。

### 6.2 过程

6.2.1 负载应暴露在规定的受控的灭菌因子中。应建立和记录过程参数及其公差。这些公差应结合考虑满足最低可接受的微生物杀灭效果和产生可接受的产品。

6.2.2 应确定并规定监测和控制过程变量的方式。

注: 见 EN 14180:2003 中第 5 章过程控制。

6.2.3 应规定整个灭菌周期所用的蒸汽质量。蒸汽质量应与预期使用设备和产品相适应。

6.2.4 灭菌周期应包括:

- a) 排除空气;
- b) 处理;
- c) 注入灭菌剂;
- d) 平衡时间和维持时间;
- e) 解吸附;
- f) 注入空气至大气压。

注: 更多信息见 EN 14180:2003 图 4。

## 6.3 设备

6.3.1 应规定用于低温蒸汽甲醛灭菌的设备。

6.3.2 规定应包括但不限于以下内容:EN 14180:2003 中涉及的设备安装、附件、耗材和其他相关物品的信息。

6.3.3 应规定甲醛溶液使用前和使用时的存储条件,见 5.2。

6.3.4 用于控制和/或监控灭菌过程的软件,应按照质量体系要素编制和验证,并提供证据表明软件符合规定。

注:见 ISO 13485 的要求。

6.3.5 应能提供一个有效手段,确保控制功能的故障不会导致在记录过程参数时,一个无效的过程显示为有效。

注 1:可以通过使用独立的控制和监控系统来实现,也可通过反复核对过程变量的控制值和监控值,识别两者间的差异并指示故障。

注 2:EN 14180:2003 要求具有独立的控制和记录系统。

## 7 产品

7.1 本章目的是定义待灭菌的产品,包括灭菌前产品上的微生物数量、产品包装和交付灭菌的方式。

7.2 引入新的或更改的产品、包装或装载模式之前,应进行产品定义。与之前的产品、包装或装载方式的等效性证明应被视为符合此要求,该等效性证明应形成文件。

注:符合此要求可能有必要提供适当的书面信息(ISO 17664)给实施灭菌过程的单位,信息可以由医疗器械制造商、和/或灭菌设备制造商和/或包装材料制造商提供。

7.3 产品和包装的设计应允许排除空气及促进灭菌剂穿透。应确定产品中最难灭菌的位置。

7.4 若适用,应评估或测试证明,规定的灭菌过程不会影响产品及其包装的材料和/或性能。

注:经过数十年的实践与应用,可获得低温蒸汽甲醛相容性材料的信息。

7.5 对重复灭菌产品,应评估重复处理对产品及其包装的影响(见 ISO 17664)。

7.6 应定义、描述和维护一个系统,无论何时灭菌均能够确保产品处理条件的控制且不影响灭菌效果。

7.7 应证明按照 7.6 定义的系统的有效性。对一次性使用的医疗器械,应按照 ISO 11737-1 进行负载上微生物总数的估计。对重复使用的医疗器械,应对预处理(如清洁和消毒)的有效性进行评估,也需对任何有机物和无机物的污染进行评估。

注:医疗器械在灭菌前进行清洁和消毒的设备标准已经发布[见 ISO 15883(所有部分)]。这些标准包括了清洁和消毒过程的有效性证明。

7.8 医疗器械制造商应根据 EN 14180:2003 中 C.5 规定的解析功能指标评估产品上的甲醛残留。结果评估应考虑 EN 14180:2003 附录 E 提及的限值以及其他可用的毒理学数据。

## 8 过程定义

8.1 本章目的是为了获得适用于特定产品灭菌过程的详细规定(见第 7 章),以达到所需的灭菌效果,而不会影响该产品的安全、质量和性能。

8.2 若适用,应通过测量证明过程参数达到要求,以建立适用于特定产品的灭菌过程,并

a) 通过附录 B 描述的方法证明过度杀灭,或

b) 设计释放灭菌因子时,应使该灭菌过程的灭菌能力低于特定产品预期的灭菌过程(见附录 A)。

注:b)只能用于试验条件下。

8.3 建立灭菌过程使用的生物指示物或染菌载体,应

a) 符合 ISO 11138-1 的要求,若使用附录 B 中描述的方法,则应符合 B.2.2 的要求。

注: 废弃生物指示物的处置建议参照生物指示物制造商提供的说明书。

b) 放置于最难达到灭菌条件的位置或放置于过程挑战装置 PCD 中(见 EN 867-5)。

8.4 若化学指示物用于建立灭菌过程,应符合 ISO 11140-1 要求。

注: 废弃化学指示物的处置注意参照化学指示物制造商提供的说明书。

8.5 若无菌测试用于建立灭菌过程,则此测试应符合 ISO 11737-2 要求。

8.6 灭菌过程的建立应规定降低产品上残留的方法,并且残留量不应超过 EN 14180:2003 中 6.2 规定水平。这种方法的参数应根据最具挑战性的相关残留的过程条件制定。

注 1: 过程参数的选择可能影响残留水平。

注 2: 宜考虑用于灭菌过程化学品和指示物的废弃和处理。

8.7 最具挑战性的灭菌过程参数确定后,产品应满足安全、质量和性能方面的要求,这些要求在重复处理医疗器械的手册中应有详细描述并已实现(见 ISO 17664)。

8.8 应定义、规定和记录灭菌过程的建立。

## 9 确认

### 9.1 概述

9.1.1 确认的目的是证明过程定义中建立的灭菌过程,对负载灭菌具有有效性和重复性。确认包括了一定既定顺序的阶段:安装鉴定、运行鉴定和性能鉴定。

注: 再鉴定见 12.3。

9.1.2 应规定用于确认的测试设备。

注: EN 14180:2003 的附录 C 对此项给出了指南。

9.1.3 在安装鉴定前,安装期间应确保用于检测、控制、显示或记录的仪器(包括所有测试仪器)处于校准状态。

9.1.4 确认前,至少应检查下列信息或文件的有效性和适用性:

- a) 灭菌过程的标准操作程序,包括常规操作、过程控制、监测、产品放行和设备定期维护文档;
- b) 资质和人员培训;
- c) 被灭菌产品的清洁和消毒效果确认;
- d) 低温蒸汽甲醛灭菌器及其配件的用户手册和技术文档;
- e) 灭菌器供应品和消耗品符合其规定的验证;
- f) 低温蒸汽甲醛灭菌过程的产品及其包装的兼容性;
- g) 日常操作所使用的产品的包装清单和配置方案;
- h) 预期用于性能鉴定的产品配置方案。

### 9.2 安装鉴定

#### 9.2.1 概述

应进行安装鉴定,证明灭菌设备和辅助设备已按照其规定进行配置和安装(见 C.9.2)。

#### 9.2.2 安装

9.2.2.1 应对设备安装位置的规定形成文件,包括所有供给需求(见 EN 14180:2003,第 10 章)。特殊的预防措施和供给也需进行规定(如安全设备)。

9.2.2.2 安装说明及相关人员健康和安全的说明应文件化。

9.2.2.3 应说明安全存储灭菌剂溶液的方法,以确保灭菌剂溶液的质量和规定的有效成分。

9.2.2.4 在安装鉴定过程中,应确定安装、管道和所有辅助设备的方案图纸。

9.2.2.5 不得有泄漏或非预期的废水、废气排放。

### 9.2.3 设备

9.2.3.1 应验证灭菌器和辅助设备的符合性。

制造商提供的信息、标志、标签要求见 EN 14180:2003 第 8 章。

9.2.3.2 应根据验证灭菌器的规范验证设备的安全性。

注:相应的认证可用于验证。

9.2.3.3 应验证设备操作程序的有效性。

### 9.3 运行鉴定

9.3.1 应使用规定的测试负载进行运行鉴定,并应证明安装好的设备在规定的参数允差内运行。(见 C.9.3.4)。

注:应考虑灭菌过程中使用的化学品和指示物的废弃和处置。

9.3.2 安装鉴定的结果应于运行鉴定前提供(见 9.2)。

9.3.3 运行鉴定应按照规定的方案执行。该方案应明确要求对测试设备和程序、可接受准则进行验证。

注 1:测试计划的指南参考 EN 14180:2003 中表 B.1。运行鉴定规定的合适的测试负载和测试程序参考 EN 14180:2003 中附录 A。

注 2:可组合测试以降低整体的时间、精力和环境负担。

9.3.4 制造商建立的灭菌剂的供给、控制和监测的数值和允差,应验证其再现性(更多指南见 C.9.3.5)。

### 9.4 性能鉴定

#### 9.4.1 概述

9.4.1.1 性能鉴定是利用产品来验证设备以既定的准则运行,以及验证生产出来的产品是无菌且符合规定要求的确认阶段。

9.4.1.2 性能鉴定前应确认运行鉴定的结果符合要求(见 9.3)。

9.4.1.3 应按照指定的测试方案执行性能鉴定。该方案应规定验证的必要内容、测试设备与程序和验收标准。

9.4.1.4 对于会使用到多种负载配置的机构(如医院),应根据使用说明规定最具挑战性的负载配置。规定最具挑战性的负载配置时,应考虑包括但不限于以下因素:

- a) 灭菌剂的使用量;
- b) 空气排除和灭菌剂的穿透;
- c) 灭菌剂的解吸附;
- d) 包装;
- e) 产品的热特性,如需缓慢升温的情况。

9.4.1.5 产品灭菌的装载方式和包装方式应与日常使用的规定一致(见 9.4.1)。

9.4.1.6 应执行至少三个产品的暴露以证明周期的重复性。

注:若故障原因确认与灭菌过程的有效性无关(如电源故障、供给故障和外部监测设备故障),则该测试结果可以形成文件,而无需重新进行三次成功的周期,因为该测试结果与程序的性能无关。

9.4.1.7 应分别或同时执行物理性能、微生物性能和解吸附性能的性能鉴定。

9.4.1.8 若化学指示物用于性能鉴定,应符合 ISO 11140-1 及 ISO 11140 其余适用部分的要求。

注:化学指示物的处理应参照制造商提供的说明。

#### 9.4.2 性能鉴定——物理

9.4.2.1 物理性能鉴定应使用最具有代表性的挑战负载配置,验证灭菌过程的物理参数满足要求。

注:温度测试试验见 EN 14180:2003 中 A.3.2 的指南,压力性能测试见 EN 14180:2003 中 A.3.4 的指南。

9.4.2.2 制造商应对其声称的灭菌剂供给、控制和监测处于规定允差值内的重复性予以验证(更多指南见 C.9.3.5)。

注:若能证明等同,运行鉴定的结果(见 9.3.4)可以被用作此验证。此等同证明应形成文件。

#### 9.4.3 性能鉴定——微生物

应按照附录 B 执行微生物性能鉴定。

注 1:附录 B 中的方法是低温蒸汽甲醛过程的微生物性能鉴定现在使用的唯一方法。

注 2:生物指示物的数量和位置取决于灭菌物品的数量和特性。参考 EN 14180:2003 表 B.1。

注 3:生物指示物的处理应按照制造商提供的说明。

#### 9.4.4 性能鉴定——解吸附和干燥

##### 9.4.4.1 解吸附

在考核解吸附时,应验证过程中残留水平降低到低于规定限值的能力。

应说明测试物品的数量和类型的基本原理。

注:相关残留评价的方法由 EN 14180:2003 的附录 A、附录 D 和附录 E 给出。

##### 9.4.4.2 干燥

干燥性能应通过目测进行验证(见 EN 14180:2003 中 A.3.6)。

#### 9.5 确认的审核和批准

9.5.1 本章目的是对确认数据进行审核与记录,以确认灭菌过程的可接受性,并对过程技术参数进行审核批准。

9.5.2 应对安装鉴定与运行鉴定过程中产生或收集的记录信息的可接受性进行审核(见 4.1.2),并记录审核结果。

9.5.3 应记录和审核性能鉴定结果。记录至少应包括以下内容:

- a) 灭菌前的准备,如:
  - 1) 包装的物品和使用的包装材料;
  - 2) 使用的装载设备;
  - 3) 灭菌器内的负载配置。
- b) 产品(负载)的组合方式和测试程序;
- c) 由灭菌器制造商声称的灭菌暴露数据和灭菌室内灭菌剂的供给,如:
  - 1) 使用灭菌溶液的量;
  - 2) 灭菌室压力与时间的关系曲线;
  - 3) 灭菌室温度和负载温度;
  - 4) 其他时间阶段;
  - 5) 直接分析的数据;
- d) 按 9.4.2 物理参数的评估结果;
- e) 按 9.4.3 微生物的评估结果;
- f) 按 9.4.4.1 解吸附的评估结果;

可根据 EN 14180:2003 的附录 D 和/或附录 E 进行甲醛残留的检测。

g) 按 9.4.4.2 干燥的评估结果。

应审核产品(负载)组合产生的记录和过程产生的记录的可接受性。应记录每种组合可接受的理由。

9.5.4 应按 9.5.2 和 9.5.3 要求生成确认报告,并按 4.1 和 4.2 批准和签字。报告内容应包括确认活动中的数据、注意事项和决策。

## 10 过程监测和控制

### 10.1 概述

10.1.1 过程监测和控制的目的是证明经确认和规定的灭菌过程已经实现。

10.1.2 应有证据表明,低温蒸汽甲醛灭菌过程中的物理测量结果、残留结果(必要时)、生物和/或化学指示物测试结果均在规定的范围内。

注:测试频率应该根据过程的再现性来确定。

10.1.3 常规灭菌应按照性能鉴定中建立的限制条件进行,如产品和包装的形式。

10.1.4 应记录压力-温度-时间的关系图,应验证所有的过程变量在规定限值内。

### 10.2 生物指示物

若生物指示物用于过程监测,则指示物恢复培养基和使用的培养条件应符合 ISO 11138-1 的要求,同时还要符合 B.2.2 的要求(若适用)。指示物的数量和 PCD 的使用应合理并被记录。应记录测试结果。

注 1: 当使用附录 A 的方法时,A.2b)可能不适用。

注 2: 根据 EN 867-5 的要求规定中空负载 PCD。

注 3: 生物指示物的处理按照制造商提供的说明书。

### 10.3 化学指示物

若化学指示物被用于过程监测,化学指示物应符合 ISO 11140-1 的要求。应记录测试结果。

注 1: 根据 EN 14180:2003 要求的解吸附过程,可能会影响化学指示物的性能。

注 2: 化学指示物的处理按照制造商提供的说明书。

### 10.4 记录

10.4.1 根据 4.1,应保留所有常规监测和控制的记录。

10.4.2 应保留每一灭菌周期的数据,以证明灭菌过程达到规定要求。这些数据至少包括以下内容:

- a) 整个灭菌周期中灭菌室内具有代表性位置的温度和压力测量记录;
- b) 灭菌剂供给的相关数据记录。

## 11 灭菌产品放行

11.1 应记录用于特定灭菌装载的灭菌过程达到规定技术参数的准则。准则应包括:

- a) 过程变量和建立规定的灭菌过程参数的一致性;
- b) 若化学指示物用于产品放行的要求之一,颜色应完全改变;
- c) 若生物指示物用于产品放行的要求之一,应达到可接受的培养结果;
- d) 灭菌器制造商规定的其他任何指示物。



11.2 符合 EN 14180:2003 的灭菌器被认为允许参数放行。

11.3 如不满足 11.1 的准则,产品应视作不合格,并按照 4.4 的文件程序进行处理。

## 12 保持过程有效性

### 12.1 概述

12.1.1 应证明体系的持续有效性,以确保产品达到灭菌的条件(见 7.6)。

12.1.2 为保证用于控制、监测和记录灭菌过程的仪器准确性和可靠性,应按 4.3.3 定期进行验证。

### 12.2 设备维护

12.2.1 定期维护应按照程序文件进行计划和执行。

注:在计划维修时应保证 EN 14180:2003 中 9.2 和 9.5 规定的要求。

12.2.2 直到规定的设备维护任务圆满完成并记录,方可使用设备进行产品处理。

12.2.3 应保留维护记录(见 4.1.2)。

12.2.4 维护计划、维护规程和维护记录应由专人定期审核,并记录审核结果。

### 12.3 再鉴定

12.3.1 应根据每个变化的评估结果,在规定的时间内对指定的设备和产品进行灭菌过程的再鉴定(见 12.4)。再鉴定的时间间隔和范围应合理并被记录。

注:国家法规可能对再鉴定的范围和时间间隔有详细规定。

12.3.2 应规定再鉴定程序并保留其记录。

12.3.3 再鉴定数据应按指定的验收标准进行审查,并保留再鉴定数据的审查记录,如果不满足指定的验收标准,也应保留采取的审核和更正措施记录(见 4.1.2)。

### 12.4 变更评估

应评估设备、产品、产品包装或形态的变更对灭菌过程有效性的影响。应确定必要的鉴定范围。应记录评估结果,包括做出决定的依据。

**附 录 A**  
**(规范性附录)**

**基于参考微生物的灭活和待灭菌产品生物负载信息的过程定义**

### A.1 概述

这种方法称为“生物指示物/生物负载组合法”。此方法的指南可从 ISO 14161 中获得。由于医疗保健产品中生物负载的可变性,产品的可变性和微生物测试的有效性限制,这种方法是可能被用于医疗保健产品的。

### A.2 程序

应确定产品最难灭菌的位置。通过以下其中一种方法,采用已知数量和抗力的微生物设计一个灭菌过程挑战:

- a) 将生物指示物放置于产品中灭菌条件最难达到的位置;
- b) 将染菌载体放置于灭菌条件最难达到的位置;
- c) 将参考微生物接种在产品中灭菌条件最难达到的位置。当产品使用这种方式接种时,产品可看作染菌载体,因为该包装产品满足生物指示物的定义。8.3 要求该接种的包装产品应符合 ISO 11138-1。

注 1: 注意生物测试材料的处理可参照制造商提供的说明进行。

对按上述要求创建的挑战装置进行包装,包装方式与常规生产的产品包装方式一致,并放置于灭菌负载中。将灭菌负载暴露在比常规条件杀灭能力低的灭菌因子中(非所有的参考微生物均可杀灭)。采用最大然数法或直接计数法,来确定存活微生物的数量。

注 2: 仅当灭菌过程中甲醛的浓度可预测的情况下,可以采用 ISO 11138-1 中描述的存活曲线测试方法。

计算参考微生物灭活的速率。

根据 EN ISO 11737-1 的内容和参考微生物灭活的速率,确定达到无菌要求所需的处理程度。

## 附录 B

### (规范性附录)

#### 基于参考微生物灭活的过程定义

### B.1 概述

#### B.1.1 过度杀灭法

这种过程定义的方法得到广泛使用,尤其应用于可重复使用的医疗保健产品。为此类产品确立灭菌过程的方法与大部分未经开发的产品的的方法不同,因为灭菌过程的挑战很难定义,并且灭菌预处理(如清洁过程)很难确认和控制。在这情况下的灭菌过程是保守的,应采用超过最低要求的方法来实现灭菌。该方法称为“过度杀灭法”,该方法的指南可见 ISO 14161。

#### B.1.2 对医疗器械的穿透特性

采用低温蒸汽甲醛灭菌的医疗器械有着不同的复杂性结构设计。应考虑几种医疗器械的设计特征,以证明通过穿透性挑战试验。应包括但不限于以下几种设计特征:

- a) 接触的光滑表面;
- b) 配接表面;
- c) 螺纹;
- d) 长管腔,例如中空器械;
- e) 润滑部位。

特别注意验证这些设计中灭菌因子在最不利位置的存在情况。

医疗产品中的狭长管腔器械通常需要重复灭菌,因此很合适选作最困难的穿透性挑战。这些管腔内表面积大,内容量小,灭菌剂容易被冷凝水稀释或被入口表面吸附。最不利的位置通常是在两端开口的管腔的中部或在一端开口管腔的底部。

如果生物指示物不能被放置在最坏情况的位置上,则需要将参考芽孢悬液接种于这些位置(见 B.2.2),此时需要对补偿过程进行验证。另外,为避免昂贵和耗时的接种流程,可按照 B.2.2 使用一个带有生物指示物的 PCD。若使用,PCD 应能提供目标器械最低的穿透挑战。还应考虑包装情况,因为包装可能会阻碍灭菌剂的穿透,尤其是潮湿的情况下。

### B.2 测试程序

#### B.2.1 概述

低温蒸汽甲醛灭菌过程通常包括空气排除和处理(阶段 1),随后进入维持时间(阶段 2),这两个阶段结合有助于微生物灭活。而在解吸附过程中,微生物灭活仍在进行,因此很难定义和执行一个简化的周期。

#### B.2.2 生物指示物

性能鉴定和过程定义中,生物指示物的  $F_{bio}$  值达到  $(33 \pm 3)$  min、60 °C,则认为全过程达到过度杀灭。

注:最小值根据 GB 18281.5—2015 要求给出。

### B.2.3 测试系统

按照 B.1 定义最难穿透位置；

- a) 若可行,将生物指示物放置于此位置,或
- b) 将生物指示物放置于 PCD(B.1.2),或

注:符合 EN 867-5 的中空负载 PCD 认为适合作穿透挑战装置。

- c) 在医疗器械最不利的位置直接接种,并确保符合 B.2.2。  
包装方式与常规灭菌产品一致,并将其放置于灭菌负载中。

### B.2.4 负载配置

应根据使用说明规定最具挑战性的负载配置。

应考虑但不限于以下因素：

- a) 灭菌剂的用量；
- b) 空气排除；
- c) 打包；
- d) 产品的热特性(如缓慢升温的情况)。

### B.2.5 测试

**B.2.5.1** 测试使用的负载配置应符合 B.2.4 规定和生物指示物应符合 B.2.2 规定,并根据 B.2.3 进行放置。应分布足够数量的生物指示物以获得充分的相关数据,并证明负载已达到充分的灭菌效果。

注:100 L 最少用 10 个指示物,每增加 50 L 应增加 5 个指示物。

**B.2.5.2** 运行灭菌程序或简化的程序(若适用),然后检查生物指示物的生长情况。按 GB 18281.5—2015 规定的程序培养生物指示物,培养结果应无存活的生物指示物。

注:注意生物指示物的处理应按照制造商提供的说明书进行。

**B.2.5.3** 重复灭菌程序,3 个周期中至少两次到达灭菌要求,才能证明过程的再现性。

**附 录 C**  
**(资料性附录)**  
**标准的应用指南**

本附录中所列出的指南不能作为评估符合本标准的清单。指南的目的是通过提供解释,以及为符合规定要求可采用的方法,以帮助统一对标准的理解和执行。该指南指出了本标准重要的内容,并给出相应的例子。本指南以外的其他方法也可以采用,但需证明所选方法是符合本标准的。

本附录中的主标题与标准正文中的章节标题和编号相对应,但子标题及其编号并不与标准正文的编号对应。

**C.1 范围**

无指南提供。

**C.2 规范性引用文件**

无指南提供。

**C.3 术语和定义**

无指南提供。

**C.4 质量管理体系要素**

见 GB/T 19974—2005 中 E.2。

**C.5 灭菌因子的特征描述**

**C.5.1 中和反应**

在调查研究微生物灭活之前,应确保调查结果不会因残留的灭菌剂或进入回收系统的残留物的灭菌或抑菌作用而产生不良影响。

根据 EN 14180:2003 的规定,通过灭菌周期的解吸附阶段能将甲醛有效稀释(见 EN 14180:2003 中 6.2)。培养前需要通过化学试剂中和,并按照 GB 18281.5—2015 中 A.3 程序来进一步减少残留。

**C.5.2 微生物灭活的研究**

**C.5.2.1 概述**

**C.5.2.1.1** 甲醛水溶液具有较高水平的抗菌性。在低温蒸汽甲醛灭菌器中的甲醛溶液(灭菌剂溶液)挥发成的含有水蒸气和甲醛气体的混合物。此方法已经有效使用 30 多年。通过在灭菌医疗器械表面上形成冷凝膜来实现灭菌。在维持时间开始前,气态和液态已经达到平衡状态,而灭菌可能已经开始。一般应用中灭菌温度介于 48 ℃和 80 ℃,甲醛浓度介于 2%和 35%,甚至更高。不同的低温蒸汽甲醛灭菌过程可达到不同所需的灭活率。

C.5.2.1.2 研究发现嗜热脂肪杆菌芽孢对低温蒸汽甲醛灭菌过程有很高的抗力,因此适合于灭菌效果的研究,也适合用作过程验证和日常监测的生物指示物。灭菌时进行适当排除空气,使灭菌因子有效穿透待灭菌产品。在恒定的温度和甲醛浓度下,微生物数量与暴露时间是线性的半对数关系,这将能确定微生物失活动力学,并计算出存活微生物的理论概率。

#### C.5.2.2 灭菌剂和相关设备

C.5.2.2.1 可使用实验室设备、锥形或常规生产型设备对可重现的灭菌剂和灭菌因子的特性进行研究,并对过程的详细内容和相关设备进行规定。此外还需要识别出可能影响灭菌效果的全部参数。

C.5.2.2.2 应考虑设备设置和操作的再现性以及所有相关变量的监控。在操作设备和研究性能前,应准备书面程序文件。

C.5.2.2.3 每次研究的设置和结果应形成文件并保留以重新评估。

C.5.2.2.4 若每次研究中任何设置的改变对灭菌效果有影响,则该影响应该被评估和记录。

C.5.2.2.5 低温蒸汽甲醛灭菌使用的生物指示物可参考 ISO 11138-1 和 B.2.2。

C.5.2.2.6 微生物测试方法的开发及其验证指南可见 GB/T 19974—2005 中 D.3.2。

### C.6 过程和设备特征

无指南提供。

### C.7 产品定义

#### C.7.1 概述

低温蒸汽甲醛灭菌过程可能对医疗器械及其包装的完整性产生不利影响,应对这些影响进行评估。产品的某些设计特征可能会抑制空气的排除和灭菌因子的穿透,还有某些包装材料和设备可能会妨碍灭菌过程或甲醛的解吸,因此产品的制造商需要提供合适的包装和灭菌过程的信息(ISO 17664)。

#### C.7.2 预期需灭菌的医疗器械设计要素

##### C.7.2.1 产品功能

在低温蒸汽甲醛灭菌过程中,产品会承受多种环境的影响,例如压力、温度和相对湿度,也可能与灭菌因子发生化学反应,因此产品设计须确保其功能性和安全性都不会受到预期范围内过程变量的影响。在对产品(含包装)设计最严峻的挑战时,应考虑过程变量的最小值、最大值及其变化率。应评估多次灭菌的影响。

##### C.7.2.2 配置和公差的设计

配置和公差的设计对于空气排除、灭菌因子的传递、穿透及其在灭菌表面的分布非常重要。设计时需确保杀菌因子能有效解吸附,如果设备预期保持无菌,则灭菌表面应能防止意外污染。

##### C.7.2.3 材料成分

C.7.2.3.1 在预期的过程变量范围内,灭菌因子可能会导致化学和物理的变化,因此选用具有足够抗力的材料非常重要。应评估灭菌后的物理强度、透气性、尺寸和韧性等特性,以确保材料适用。应确定由于灭菌过程导致的退化效应,如破裂、脆化和断裂。应研究和评估重复灭菌的影响,必要时,还应声明最多可重复灭菌的次数。

C.7.2.3.2 应评估经灭菌过程后材料的生物相容性。

C.7.2.3.3 如果实际产品的残留特性低于解吸效果指示物,则该指示物可看做能够接受的挑战装置。如果产品残留特性高于解吸效果指示物,则应直接使用产品或重新选择解吸挑战设备来进行测试。

### C.7.3 包装注意事项

医疗器械包装的主要功能是确保产品使用前保持无菌状态。在灭菌过程中,包装应能承受灭菌条件,并且不会对产品的整体质量产生不良影响(如吸收和/或发生化学反应)。

更多包装内容见 ISO 11607 和 EN 868。

## C.8 过程定义

### C.8.1 概述

过程定义是对过程参数及其公差进行定义。过程定义至少包括两部分内容,一是评估候选过程参数范围对产品和包装的影响,二是定义这些过程参数,使产品达到规定的无菌要求。

### C.8.2 产品和包装的影响

因为灭菌会影响到产品性能,所以过程定义中对每个过程参数及其公差的选择尤其要谨慎。在过程定义阶段,若某些参数在增大时显著增强灭菌性能同时又不会影响产品性能,则该参数应设置为最大;相反地,若某些参数在增大时不能显著增强灭菌性能而且对产品性能有影响,则该参数应设置为最小。此外,如果在研究期间观察到显著影响产品或包装的阈值,应对此阈值进行记录。为了提高过程安全系数,相关参数应该足够低于此阈值。

### C.8.3 过程有效性的决定因素

#### C.8.3.1 概述

应根据微生物的灭活情况定义灭菌过程。这些微生物可以是产品自身的污染物,也可以是抗力不低于产品自身污染物的参考微生物。应该进行一系列活动对灭菌效果进行测定,以确保所选的过程参数可达到要求。当采用生物指示物的时候,这些活动包括:

- a) 生物指示物的选择;
- b) 最难灭菌位置的确定;
- c) 对最难灭菌位置的灭菌评估;
- d) 包装和负载配置影响的评估。

#### C.8.3.2 生物指示物的选择

嗜热脂肪杆菌芽孢已经被确定适合用于测试低温蒸汽甲醛灭菌器(GB 18281.5—2015)。如果基于实际的生物负载进行过程开发(工业上),则生物指示物对灭菌过程的抗力应相对比其他被评估微生物的抗力高。生物指示物挑战应当与产品的生物负载进行对比,如果生物指示物的挑战要比产品的生物负载严格,则认为该生物指示物用于过程定义和随后的确认研究是适合的。由于没必要对每个生物负载确定 D 值,所以评估一部分生物负载数量的抗力较为重要。相对灭活率可通过对灭菌因子分级暴露来评估。

#### C.8.3.3 生物指示物的放置

选定生物指示物后应当在产品中选择合适的布点位置。布点位置的选定可以根据专家对灭菌过程

的认识和文件化的论据,该论据应能表明所选位置是最难灭菌的原因。如果不能确定,则应该对可能难以灭菌的地方进行评估,在产品中可能难以灭菌的位置均放上生物指示物,并且对灭菌过程分步进行。试验过程中微生物存活数量最多的位置即认为是最难灭菌的位置。

#### C.8.3.4 过程参数的选择

从 C.8.2 中研究的一系列过程参数变量时,通常除了时间这个过程参数不定义外,应定义所有过程变量的单值和允差。一系列的实验结果可以描绘出一个存活曲线,根据这个曲线能够推断该过程是否完全符合要求。存活曲线的形式可能与之前特征描述研究中观察到的曲线不同,如在特征描述中观察到的曲线可能有直线。这种现象可能是由于过程开始阶段过程参数已完全达到要求,并且在过程结束阶段完全耗尽。当测量最难灭菌位置时,过程参数可能在过程开始阶段未完全达到要求,或者在结束阶段未完全耗尽。在这种情况下,灭菌因子的灭菌效果会随着时间增长而增加;相反,过程参数随着时间推移减弱,则灭菌因子的灭菌效果降低。此时,预测灭菌结束点有较大风险,建议应评估过程参数变量的其他值。

#### C.8.3.5 过程残留

由经验可知,经过低温蒸汽甲醛灭菌的产品会有甲醛残留,因此解吸附阶段是低温蒸汽甲醛灭菌过程必备的阶段。EN 14180:2003 规定了一种残留甲醛的检测方法。

### C.9 确认

#### C.9.1 概述

C.9.1.1 确认过程至少包括 C.9.2~C.9.5 中描述的四个主要要素。

C.9.1.2 用来检测物理参数的所有设备需要校准到要求的精度。该精度应通过有效的校准文件确认,并符合相应的要求(见 EN 14180:2003,附录 C)。

C.9.1.3 型式检验和出厂检验(依据 EN 14180:2003)的记录结果可以作为赋予资格的附加数据,前提是这些记录结果是在规定的质量体系下获得的。

#### C.9.2 安装鉴定(IQ)

C.9.2.1 建立和记录购买,设计和安装的要求。一旦安装许可,应该对已建立的构造和装置进行评估,以确认它能满足书面要求。

该确认过程应着重于不正确生产、运输和安装会影响到的相关性能,至少包括:

- a) 设备的唯一识别和完整的标签(见 EN 14180:2003 第 8 章);
- b) 供应商提供的程序说明书(见 EN 14180:2003 第 9 章);
- c) 包括所有功能构成部分和辅助部件的完整安装;
- d) EN 14180:2003 中第 10 章规定的所有服务和供应。尤其应注意提供的水和灭菌剂溶液的质量;
- e) 安装的场地设施和准备物品应符合 EN 14180:2003 中 10.8 关于安全和环境方面的规定。若适用,还应满足国家法律法规。

C.9.2.2 应对安装鉴定进行记录。当前的说明文件应注明参考。

C.9.2.3 安装鉴定应该在设备运行鉴定之前由指定人员审核和通过。

#### C.9.3 运行鉴定(OQ)

C.9.3.1 运行鉴定包括设备规定的所有测试和安装后运行的范围,以确认运行的一致性。

C.9.3.2 应使用标准化的测试步骤、测试设备、测试负载、指示器和测试周期来进行运行鉴定(见



EN 14180:2003 的附录 A、附录 C 和表 B.1)。

C.9.3.3 在运行鉴定之前,应该对被用以过程控制、监控、指示和记录的仪器校准到规定的范围内。如果设备在近期(在合理的时间间隔之内)校准过并且有适当的证明(如在最终产品测试或者日常维护),则完整的校准可以用抽样检查代替。

C.9.3.4 运行鉴定中应至少包括以下内容:

- a) 真空泄漏测试;
- b) 灭菌器所有关键功能的测试;
- c) 空载时对温度测量的预热测试;
- d) 包括参考测量点在内的可用空间的压力和温度测试(小负载或满负载);
- e) 通过使用合适的过程挑战装置和规定的指示物作为负载的一部分来确认空气的排除和灭菌剂的穿透;
- f) 微生物测试(小负载或满负载);
- g) 解吸附作用测试(小负载);
- h) 干燥测试(小负载或满负载)。

测试结果的评估应证明相关的过程参数和过程控制开关点在制造商规定的范围之内。

为了节省时间、精力和减少环境负担,这些测试应当在一起进行。

C.9.3.5 为了满足 C.9.3.4 的要求,应对灭菌过程中提供的蒸汽质量和灭菌剂充分供应的重复性予以验证。为达到此目的可利用以下信息,但不限于:

- a) 温度和压力特性;
- b) 灭菌过程中控制和监控系统提供的信息,和
- c) 灭菌溶液的用量。

C.9.3.6 运行鉴定还应该包括对过程监控系统正常工作的验证和功能检查。

C.9.3.7 应验证内置的报警装置和其他安全功能。

C.9.3.8 应在性能鉴定前由指定人员对运行鉴定进行记录、审查和批核和批准。

#### C.9.4 性能鉴定(PQ)

C.9.4.1 当使用产品进行性能鉴定时,产品应根据使用说明,以最具挑战性的负载配置的包装方式进行灭菌,那么较低挑战性的负载配置也可通过验证(见 B.2.4)。

C.9.4.2 在性能鉴定中规定最具挑战的条件时,应考虑可预见的产品或日常生产过程变化。否则应实施变化控制(见 C.12.1)。

C.9.4.3 为证明规定的灭菌周期的重复性,应至少执行 3 次以产品作负载的灭菌周期。在这些测试中使用不同的负载尺寸和负载配置可能更好地保障重复性。在每轮测试中,应对所有的过程参数进行测量,并证明均在规定的允差内。在 3 次测试期间可运行其他的灭菌周期,但不对此周期进行研究。

C.9.4.4 性能鉴定应最少包括以下内容:

- a) 压力和温度测试;
- b) 空气排除和灭菌剂穿透能力的确认测试,如通过合适的带有规定指示物的过程挑战装置。
- c) 微生物测试;
- d) 干燥测试;
- e) 解吸附测试。
- f) 为了节省时间、精力和减少环境负担,这些测试应当在一起进行。

C.9.4.5 微生物性能鉴定测试

见附录 B。附录 A 可能主要用于工业。

C.9.4.6 解吸附性能鉴定测试

在正常使用中出现差异比较大的负载可能给评估每个负载的残留带来困难。可采用以下方法之一进行评估：

- a) 识别与解吸附相关的最坏情况的负载；  
产品材料的类型、包装材料类型以及包装材料的层数均影响穿透效果。
- b) 选择一个残留挑战装置,并确保此装置的残留特性至少与最不利的负载一样高(见 7.8)。  
这可以通过参考现有数据/信息或进行对比试验来完成。  
医学器械本身可以作为残留挑战装置。  
应考虑灭菌过程中使用的化学物质和指示物的分解和处理。

### C.9.5 确认文件和批准

C.9.5.1 确认报告概括了安装鉴定、运行鉴定和性能鉴定的结果。报告对结果进行审核,并且提供可接受性的证据。

C.9.5.2 报告应至少确认以下内容：

- a) 日常生产的灭菌器应根据规定进行定义、安装和服务供给,通过校准,测试,按规定的灭菌过程交付灭菌以及灭菌后灭菌剂残留水平降至低于规定的水平；
- b) 使用的产品范围、负载配置、装载设备和包装的材料和方法经认可,并阐述灭菌过程是合适的；
- c) 产品或测试负载达到规定的灭菌条件；
- d) 灭菌过程参数(及其允差)和控制灭菌剂供应的参数符合要求,确保产品按规定的灭菌条件到达最低的灭菌效果。

C.9.5.3 报告应该进一步提供或者参考以下内容的要求或描述：

- a) 记录日常监测和过程控制参数的规定；
- b) 判定产品放行的标准或参数(及其偏差)；
- c) 使用物理、化学或者生物指示物的日常测试或建立可连续重复实现灭菌过程的步骤；
- d) 重新进行安装鉴定、运行鉴定、性能鉴定的条款或再鉴定的部分条款。

C.9.5.4 该确认报告应当由负责确认项目实施和出具该报告的人签字,还应该由产品制造商/医院质量体系下规定的质量人审核和签字。这份报告应该受制于制造商公告机构和政府授权机构的监察和合格评定。

### C.10 日常监测和控制

低温蒸汽甲醛灭菌过程的日常监测和控制主要对时间、温度、压力和灭菌因子的供应条件进行测量。EN 14180:2003 给出了低温蒸汽甲醛灭菌器最简单的监测和控制系统的足够信息。如果不能充分控制和监测灭菌过程的所有关键过程参数,则可能需要补充生物或者化学指示物检测。

需要通过日常监控程序来确保灭菌周期的过程参数在制造商规定的范围之内,并在性能鉴定中得以验证。这些程序应该包括测试和检查(如泄漏测试),及其实施的频率。所有使用的过程挑战设备的适用性及其布点位置应进行验证。

### C.11 产品的灭菌放行

#### C.11.1 概述

灭菌过程未能达到规定的要求,或任何生物或化学指示物指示失败,则需将灭菌负载实施隔离,对灭菌判定为失败,并对结果进行记录。

产品应根据不合格产品的处理程序进行处理,并对如何处理产品的决议进行记录。

应提供产品及包装可重复灭菌的适用性和重复灭菌对产品性能影响的信息(见 EN 14180:2003)。若产品因初始灭菌未按规定进行而需要再次灭菌,则初始灭菌的相关记录应在灭菌文档中提到。

### C.11.2 使用生物指示物的产品放行

若使用生物指示物对产品实施放行,之前应对灭菌过程物理参数记录和指示物测试结果进行审核,以证明灭菌效果。因此,在生物指示物显示无微生物生长之后才能实施放行。关于生物指示物使用和结果分析的指南详见 EN 14180:2003。

### C.11.3 参数放行

参数放行是仅通过对灭菌腔及灭菌负载的物理参数测量和评估,声明产品已充分灭菌的放行方法。参数放行被认为是可充分描述灭菌过程的设计特征。

参数放行的适当性应当在灭菌的开发和确认阶段进行验证。为使参数放行具有适用性,所有的过程参数应是被认可的,并且其值是已知的。参数放行应该由大量的灭菌试验支持。充分掌握和控制注入的蒸汽和甲醛混合气体浓度是低温蒸汽甲醛灭菌参数放行最重要的一个要求。

如果一个规定允差的灭菌周期已在运行鉴定和性能鉴定期间验证了其有效性和重复性,则所有决定性过程参数符合规定限值,即可证明该周期的可靠性。

## C.12 维持过程有效性

### C.12.1 变化控制

当需要重新进行运行鉴定或性能鉴定的全部或部分测试时,应建立一个控制变更的系统。如果在灭菌设备(硬件或者软件)、过程、产品或包装等可能会影响灭菌效果等方面有重大修改,建议进行鉴定测试。除非有数据证明其等价性,否则以下的情况应进行性能鉴定(没必要全都包括):

- a) 产品偏差:产品材料、组装、结构或设计偏差的改变可能会影响灭菌条件。过程中使用的 PCD 应验证对变更的产品同样适用。
- b) 产品设计:包括产品材料构成在内的产品设计的重大变更可能会影响灭菌过程的灭菌效果。
- c) 包装:包装设计的变更可能会显著影响包装的特性和灭菌条件的达到。
- d) 设备:设备的变更可能会影响规定的过程参数、灭菌因子加注和/或修正的维持性。
- e) 过程:过程的变更可能会极大地改变过程参数实现和控制的方式(例如过程控制软件的变化)。
- f) 产品负载:已验证过的负载配置的变更可能会影响灭菌因子在负载上的实现。

### C.12.2 再鉴定

C.12.2.1 为了防止未记录的或由于疏忽而造成的变化,应考虑定期实施安装鉴定、运行鉴定和性能鉴定的全项目或部分项目。再鉴定的间隔时间应当由灭菌过程的性质以及记录的过程数据量决定。可根据能够证明过程重复性和过程参数符合性的历史数据对间隔时间进行调整。实施再鉴定的决策是事件相关或时间相关的。通常认为医疗保健设备的合适再鉴定周期是一年。

C.12.2.2 可以采用 9.4.1.4 中规定的最有挑战性的负载配置实施再鉴定。如果再鉴定与之前的性能鉴定结果有显著偏差,可能需对所有负载配置重新执行性能鉴定。

C.12.2.3 应根据先前的确认和再鉴定的结果拟定再鉴定的方案。一般认为单个再鉴定周期已足够。

C.12.2.4 再鉴定获得的数据应与最初的确认(以及随后的再鉴定)数据进行比较,以确保规定性能的维持性。确认和再鉴定报告采用同样的格式将便于比较的进行。

## 附录 D (资料性附录)

### 低温蒸汽甲醛过程的开发、确认和常规控制的环境因素

#### D.1 概述

这个标准所涉及的环境因素在表 D.1 有所概括。

#### D.2 甲醛(简述)

甲醛是一种无色、有毒的气体,高度易溶于水,商业中称 35% 的水溶液为福尔马林。福尔马林溶液是一种澄清、无色液体,具有强烈的刺鼻性气味和“烧焦”味道,对黏膜有刺激作用。

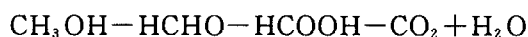
甲醛溶液除工业用途外,在医学方面,例如灭菌、解剖、外科和病理科、皮肤科以及放射科等亦有应用。

甲醛能高度溶于水这一性质使它能溶解于一定浓度的微生物溶液中,并作为一种有效的灭菌剂;在废弃处理前还能稀释溶液中残留的甲醛,从而减轻对环境的危害。

#### D.3 甲醛的环境影响

甲醛是本标准描述的活动中对环境影响最主要的因素。尽管甲醛是一种不稳定化合物,也不会富集于人体内部或环境中,仍应当考虑采取预防措施来减少短期和长期接触带来的影响。

甲醛在多数生命体中都会产生并且它是我们生态中的重要组成部分。商业中甲醛广泛应用于不同的材料中。甲醛产自甲醇并且它可以通过以下的连锁反应进行自然降解:



甲醛溶液有毒、有刺激性并且会引起不适反应。长期接触甲醛很有可能致癌的危险。

正常呼吸时空气中检测到的低浓度甲醛不应使人在无意识地接触时产生危害。

示例:

- a) 0.06 mg/m<sup>3</sup> 能够被闻到;
- b) 0.012 mg/m<sup>3</sup> ~ 0.15 mg/m<sup>3</sup> 可能会刺激到眼睛;
- c) 0.6 mg/m<sup>3</sup> 在某些国家被认为是工作限值[即最高允许浓度(MAC)];
- d) 0.06 mg/m<sup>3</sup> ~ 0.15 mg/m<sup>3</sup> 可能会刺激到鼻子;
- e) 1.2 mg/m<sup>3</sup> 在某些国家被认为只能待 15 min;
- f) 4.8 mg/m<sup>3</sup> 通常会引起流泪。

国家法规可能对人体直接暴露在空气中的甲醛浓度有限值要求。

#### D.4 其他环境影响

本标准所涉及的活动可能造成的环境影响至少包括以下方面:

- a) 对其他化学剂的使用和废弃处理,例如残留的测定;
- b) 包装材料的使用和废弃处理;
- c) 生物和化学指示物的使用和废弃处理,和;

- d) 其他资源的使用,例如能源,水等;
- e) 由于计划不完善引起的额外测试和资源浪费。

对在本标准中提到的活动进行适当计划,能减少对环境的危害。

表 D.1 该标准环境因素的对应条款

环境因素 (输入和输出)		产品生命-周期			
		A 阶段 生产和再生产	B 阶段 分配(包括包装)	C 阶段 使用	D 阶段 寿命末期
		章条索引	章条索引	章条索引	章条索引
1	资源使用	引言 5.5 C.9.3.4 C.9.4.4	—	引用 5.5 C.9.3.4 C.9.4.4	—
2	能源消耗	引言 5.5 C.9.3.4 C.9.4.4	—	引用 5.5 C.9.3.4 C.9.4.4	—
3	向大气排放	引言 5.1 5.5 6.3.3 8.6 9.3.1 9.3.3 9.4.2 C.9.3.4 C.9.4.4	—	引言 5.1 5.5 6.3.3 8.6 9.3.1 9.3.3 9.4.2.2 C.9.3.4 C.9.4.4	—
4	排水	引言 5.1 5.5 8.6 9.3.1 9.3.3 9.4.2.2 C.9.3.4 C.9.4.4	—	引言 5.1 5.5 8.6 9.3.1 9.3.3 9.4.2.2 C.9.3.4 C.9.4.4	—

表 D.1 (续)

环境因素 (输入和输出)		产品生命-周期			
		A 阶段 生产和再生产	B 阶段 分配(包括包装)	C 阶段 使用	D 阶段 寿命末期
		章条索引	章条索引	章条索引	章条索引
5	废弃物	引言 5.1 5.5 8.3 8.4 8.6 9.3.1 9.3.3 9.4.1.8 9.4.2.2 9.4.3 10.2 10.3 B.2.5.2	—	引言 5.1 5.5 8.3 8.4 8.6 9.3.1 9.3.3 9.4.1.8 9.4.2.2 9.4.3 10.2 10.3 B.2.5.2	—
6	噪声	—	—	—	—
7	危险物质的转移	引言 4.3.3 5.1 5.2 5.5 6.3.3 7.8 8.3 8.4 8.6 9.2.2.5 9.3.1 9.4.2.2 9.4.3 10.2 10.3 A.2 B.2.5.2 C.9.3.4 C.9.4.4	—	引言 4.3.3 5.1 5.2 5.5 6.3.3 7.8 8.3 8.4 8.6 9.2.2.5 9.3.1 9.4.2.2 9.4.3 10.2 10.3 A.2 B.2.5.2 C.9.3.4 C.9.4.4	—

表 D.1 (续)

环境因素 (输入和输出)		产品生命-周期			
		A 阶段 生产和再生产	B 阶段 分配(包括包装)	C 阶段 使用	D 阶段 寿命末期
		章条索引	章条索引	章条索引	章条索引
8	对土壤的影响	引言 5.5 8.6 9.3.1 9.3.3 9.4.2.2	—	引言 5.5 8.6 9.3.1 9.3.3 9.4.2.2	—
9	事故或误用对环境的风险	引言 4.3.3 5.1 5.2 5.5 6.1 6.2.4 6.3.3 7.8 8.6 9.2.2.3 9.3.1 C.9.3.4	—	引言 4.3.3 5.1 5.2 5.5 6.1 6.2.4 6.3.3 7.8 8.6 9.2.2.3 9.3.1 C.9.3.4	—

A 阶段的条款索引与 C 阶段条款索引始终一致,因为该标准要求产品生命周期的这两个阶段都要进行测试。

## 参 考 文 献

- [1] GB/T 19000—2008 质量管理体系 基础和术语(ISO 9000:2005, IDT)
- [2] GB/T 19971—2015 医疗保健产品灭菌 术语(ISO/TS 11139:2006, IDT)
- [3] 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工艺的设定、确认和常规控制的通用要求(ISO 14937:2000, IDT)
- [4] EN 556-1 Sterilization of medical devices—Requirements for medical devices to be designated “STERILE”—Part 1: Requirements for terminally sterilized medical devices
- [5] EN 867-5 Non-biological systems for use in sterilizers—Part 5: Specification for indicator systems and process challenge devices for use in performance testing for small sterilizers Type B and Type S
- [6] EN 868(all parts) Packaging materials and systems for medical devices which are to be sterilized
- [7] ISO 10993-1 Biological evaluation of medical devices—Part 1: Evaluation and testing (ISO 10993-1:2003)
- [8] ISO 10993-17 Biological evaluation of medical devices—Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances(ISO 10993-17:2002)
- [9] ISO 11607(all parts) Packaging for terminally sterilized medical devices
- [10] ISO 14161 Sterilization of health care products—Biological indicators—Guidance for the selection, use and interpretation of results(ISO 14161:2000)
- [11] ISO 15883(all parts) Washer-disinfectors
- [12] ISO 17664 Sterilization of medical devices—Information to be provided by the manufacturer for the processing of resterilizable medical devices(ISO 17664:2004)
- [13] EN 61010-2-040 Safety requirements for electrical equipment for measurement, control and laboratory use—Part 2-040: Particular requirements for sterilizers and washer-disinfectors used to treat medical materials(IEC 61010-2-040:2005)
- [14] ISO 10012 Measurement management systems—Requirements for measurement processes and measuring equipment
- [15] HANDLOS, V Formaldehyde sterilization—1 Determination of formaldehyde residuals in autoclave sterilized materials; Arch. Pharm. Chemi, Sci. Ed. 5, 1977, pp.163-169
- [16] HANDLOS, V Formaldehyde sterilization—2 Formaldehyde-steam sterilization, the process and its influence on the formaldehyde residuals; Arch. Pharm. Chemi, Sci. Ed. 7, 1979, pp.1-11
- [17] HANDLOS, V Formaldehyde sterilization—3 The behaviour of the loaded autoclave and the permeability of plastic materials to formaldehyde; Arch. Pharm. Chemi, Sci. Ed. 7, 1979, pp.12-18
- [18] SCHWENK, M. Formaldehyd. Reizende Moleküle. Bild der Wissenschaft 8, 1985
- [19] GAMBLE, J. Effects of formaldehyde on the respiratory system. In: Formaldehyde toxicity. Ed. GIBSON, J. E., Hemisphere Publishing Corporation, Washington, 1983, pp.175-97
- [20] German MAK-und BAT-Werte-Liste; Limiting values according to Technische Regeln Gefahrstoffe TRGS 900
- [21] GÖMANN, J., KAISER, U., MENZEL, R. Reaction Kinetics of the Low-Temperature-Steam-Formaldehyde (LTSF) Sterilisation Process. Central Service 2000; 8(5), pp.290-296
- [22] SLOOFF, W. et al. Exploratory Report formaldehyde. RIVM-report 710401018; 1992 (available



from National Institute of Public Health and Environment, the Netherlands)

- [23] ANSI/AAMI RD 47:1993 Reuse of hemodialyzers
  - [24] European Pharmacopeia
  - [25] Directive 80/778/EEC. Council Directive of 15 July 1980 relating to the quality of water intended for human consumption
  - [26] Council Directive 93/42/EEC of 14 June 1993 concerning medical devices
  - [27] CEN Guide 4 Guide for the inclusion of environmental aspects in product standards
  - [28] Directive 97/23/EC of the European Parliament and of the Council of 29 May 1997 on the approximation of the laws of the Member States concerning pressure equipment
  - [29] SPICHER, G and PETERS, J. Microbial resistance to formaldehyde—I. Comparative Quantitative studies in some selected species of vegetative bacteria, bacterial spores, fungi, bacteriophages and viruses. *Zbl. bakt. hyg. I. Abt. Orig. B* 163, pp.486-508, (1976)
  - [30] SPICHER, G and PETERS, J. Microbial resistance to formaldehyde—II. Dependence of the microbicidal effect upon the concentration of and the period of exposure to formaldehyde. *Zbl. bakt. hyg. I. Abt. Orig. B* 174, pp.133-150, (1981)
  - [31] SPICHER, G and PETERS, J. Microbial resistance to formaldehyde—III. Dependence of the microbicidal effect upon *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium* and Spores of *Bacillus stearothermophilus* on temperature. *Zbl. Hyg.* 196, pp.545-561, (1995)
  - [32] KOBER, P., KAISER, U., SCHEEL, K., FLEISHHACK, R. Fundamentals and practical tips for LTSF Sterilisation (as of June 2003). Central Service, Volume 11, 2003
-

中华人民共和国医药  
行业标准  
医疗器械灭菌 低温蒸汽甲醛灭菌  
过程的开发、确认和常规控制要求  
YY/T 1464—2016/ISO 25424:2009

\*

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 2.25 字数 64 千字  
2017年1月第一版 2017年1月第一次印刷

\*

书号: 155066·2-30732



YY/T 1464-2016

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