

## 전과정 관점에서 생체재료의 발열성과 무균성 관리 The Control of Pyrogenicity and Sterility for The Biomaterials in Life Cycle Perspective

김동빈<sup>1,2,3</sup> · 공석경<sup>2</sup> · 함중걸<sup>2</sup> · 이미희<sup>1,4</sup> · 유선국<sup>1,3,4</sup> · 박종철<sup>1,4\*</sup>

Dong-Bin Kim<sup>1,2,3</sup>, Seok-Kyoung Kong<sup>2</sup>, Jung-Keol Ham<sup>2</sup>, Mi Hee Lee<sup>1,4</sup>,  
Sun Kook Yoo<sup>1,3,4</sup>, and Jong-Chul Park<sup>1,4\*</sup>

<sup>1</sup>연세대학교 의과대학 의학공학교실, <sup>2</sup>한국산업기술시험원 의료기기그룹,

<sup>3</sup>연세대학교 대학원 생체공학협동과정, <sup>4</sup>BK 21 연세의과학사업단

<sup>1</sup>Department of Medical Engineering, Yonsei University College of Medicine, Seoul 120-752, Korea

<sup>2</sup>Medical Device Group, Korea Testing Laboratory, Seoul 152-718, Korea

<sup>3</sup>Graduate program in Biomedical Engineering, Yonsei University, Seoul 120-752, Korea

<sup>4</sup>Brain Korea 21 Project for Medical Science, Yonsei University College of Medicine, Seoul 120-752, Korea

(Received August 2, 2010/Accepted August 9, 2010)

The proper sterilization methods for biomaterials as eradicating harmful microorganisms is very important safety element to prevent infections of patients before transplanting biomaterials. The sterilization process to eradicate microorganisms, which is a special process in a sense that the degree of sterilization cannot be fully verified, requires validation methods. Therefore, a comprehensive quality system is essential throughout the entire process, such as prevention of microorganism contamination, sterilization process and maintenance of sterility for the control of pyrogenicity and sterility. This paper describes (1) a method to control pyrogenicity of medical devices that contact with blood, such as artificial blood vessels, blood dialyzer and stent, provides (2) an understanding of the concept of sterilization validation as a means to demonstrate sterility assurance level (SAL) and reviews (3) the application techniques of sterilization validation method to achieve SAL of invasive medical devices in the perspective of life cycle, focusing on the half cycle method.

**Key words:** Pyrogenicity, Sterility, Sterility Assurance Level, Validation, Half cycle method

### 서 언

**경** 제발전과 의학발달로 평균수명이 연장되고, 고령인구가 증가함과 아울러 생활수준의 향상에 따른 다양한 야외활동 등으로 질병 및 사고가 증가하고 있다. 이에 따라 질병을 치료하고 손상된 조직 및 장기를 적절히 치료하기 위해 다양한 종류의 생체재료들이 인체 내에 이식되어 사용되어 왔으며, 그 추세는 지속적으로 증가되고 있다.<sup>1)</sup>

이러한 생체재료는 이식되기 전에 적절한 멸균방법에 의해 유해한 미생물을 사멸 (안전한 관리수준으로 저감)시켜 사용자 감염을 예방하는 것이 주요한 안전요소로 인식되면서 ISO 기술위원회(Technical committee) 198 등에서 활발하게 논의되어 왔다.<sup>2)</sup>

인체에 사용되는 생체재료 (금속, 고분자, 세라믹, 복합재료, 생물유래 재질 등)는 사용 환경의 물리적, 생화학적, 기능적 특성 등에 따라 다양한 소재가 사용되어 왔으며, 생체재료로서

고유 특성을 손상시키지 않으면서 유해 미생물을 저감하는 다양한 기법의 멸균방법이 개발되어 왔다. 물론 모든 생체재료를 효과적으로 멸균할 수 있는 단일한 방법은 아직 개발되지 않았으며,<sup>3~10)</sup> 각 생체재료의 특성에 맞는 멸균방법을 적용하여 왔다(Table 1).<sup>11~13)</sup>

멸균 프로세스는 오염된 미생물을 사멸시키는 프로세스로서 매우 중요하지만, 이론적으로 미생물의 다양성 및 사멸 특성, 미생물이 존재하는 환경 등으로 인해 현존하는 어떠한 멸균방법을 사용하더라도 미생물의 절대적인 존재 가능성은 남아있게 된다. 즉, 멸균제(Sterile agent) 적용 정도와 살아있는 미생물의 수 사이에는 지수관계(exponential relationship)가 있는 것으로 알려져 있으며, 이로 인해 멸균방법 및 멸균노출 정도에 관계 없이 필연적으로 미생물이 살아있을 가능성은 상존한다는 것을 의미한다.<sup>14,15)</sup>

따라서 무균성을 관리하기 위해 확률 개념을 적용하게 되었고, 무균성 보증 수준(SAL: Sterility Assurance Level)이라는 컨셉이 만들어 지게 되었다. SAL은 한 개의 의료기기에 살아있는 미생물의 존재 가능성으로 표현되며 보통 SAL : 10<sup>-6</sup>의 경

\*책임연락처: parkjc@yuhs.ac

**Table 1.** Standard sterilization techniques and applications<sup>11-13)</sup>

Source	Sterilization technique (temp.)	Advantages	Disadvantages
Heat	Steam sterilization (100~135°C)	Simplicity	Degradation of polymer
	Dry sterilization (160~180°C)	Non-aqueous system	Melting and softening of polymer
Chemical	Ethylene oxide gas (38~60°C)	Compatibility with various materials	Toxic residues
	Glutaraldehyde liquid (-)	No big equipment	Narrow application
Irradiation	Gamma irradiation (-)	High penetration	Crosslinking, breakage of polymer chains
	E beam irradiation (-)	Short exposure time	Chain scission, crosslinking, photo-oxidation
Plasma	Hydrogen peroxide gas plasma (40~45°C)	Short cycle and no residues	Restriction for long and narrow lumens

우에는 의료기기 1,000,000개 중에 1개 이하로 의료기기가 오염되어 있을 가능성으로 보증하였다는 것을 의미한다.<sup>14-16)</sup>

이러한 이론적인 배경 하에서 의료기기(Medical Device)에 멸균라벨(Sterile)을 붙이기 위해서는 Figure 1과 같이 미생물 오염 예방과정, 균을 사멸시키는 멸균프로세스, 멸균된 제품이 환자에게 사용되기까지 관리하는 무균성 유지과정 등 종합적이고 다양한 요소의 관리가 요구되고 있는 것이다.

본고에서는 이와 같은 전과정 관점에서 인공혈관, 혈액투석여

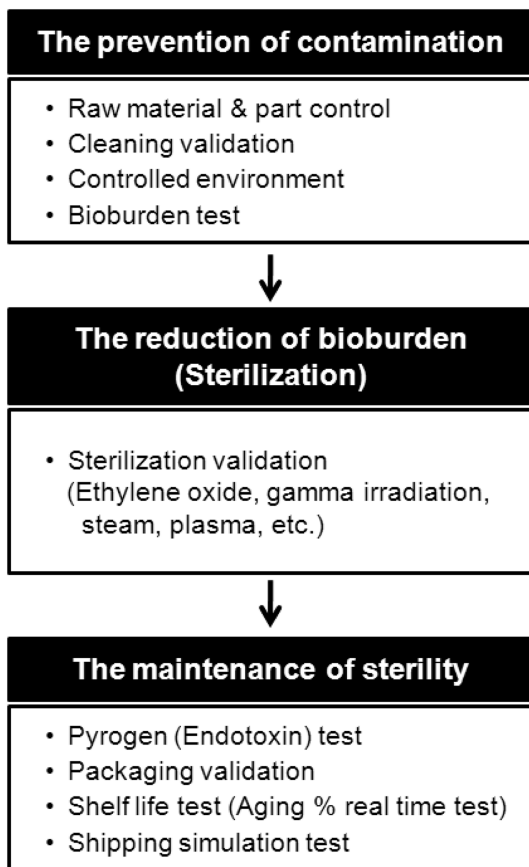
과기, 스텐트 등 혈액과 접촉하는 생체재료 연구와 관련하여 미생물 오염 예방과정으로서 발열성(Pyrogenicity)<sup>17-24)</sup> 관리와 국제표준화기구(ISO), 유럽인증(CE marking), FDA(미국 인허가), KFDA 등 국내외 의료기기 인허가에서 무균성(Sterility)<sup>2-10,14,15)</sup> 과 관련하여 요구하는 멸균 밸리데이션(Sterilization Validation) 기법의 개념 및 적용에 관하여 기술하고자 한다.

### 발열성(Pyrogenicity) 관리기법

서언에서 언급한 것처럼 적절한 멸균공정에 노출되어 SAL : 10<sup>-6</sup>을 달성한 경우에도, 멸균 후에 엔도톡신 등 발열성물질에 의한 문제가 발생할 수 있기 때문에 무균조작, 제조환경관리 (Controlled Environment), 작업자 오염교육 등 멸균전 의료기기의 미생물 오염(Bioburden)을 최소화시키기 위한 지속적인 관리가 필요하다.<sup>17-19)</sup>

발열성 원인물질(Pyrogen)은 그람음성균 외막의 리포다당질 (Lipopolysaccharide: LPS, Figure 2)에서 유래한 엔도톡신 (Endotoxin mediated pyrogen)과 의료기기 원자재로부터 유래한 발열물질(Material mediated pyrogen)로 구분할 수 있으며, 시료 추출액을 토끼에 주입하고 토끼 체온상승을 모니터링 하여 발열성을 검출하는 방법과 LAL (Limulus Amebocyte Lysate) 시약의 겔화 반응현상을 이용해 엔도톡신을 검출하는 시험법이 있다. 전자는 재질유래 발열물질과 엔도톡신을 모두 검출할 수 있으나, 후자는 오로지 엔도톡신만 검출(Table 2)할 수 있다.<sup>17-24)</sup>

그 중 가장 강력한 발열물질인 엔도톡신은 그람음성 세균의 LPS로서 지질과 다당의 복합체로 구성되어 있으며 열에도 강해 250°C로 30분 이상 노출되어야 발열성 물질이 제거 (Depyrogenation)된다고 알려져 있다.<sup>24)</sup> 엔도톡신은 멸균공정을 거친 후에도 제거되지 않기 때문에 입고되는 원, 부자재의 청결관리, 제조환경관리, 무균조작(Aseptic technique) 적용, 작업자의 위생관리 등 종합적인 청정도 관리프로그램이 필요하고 이를 과학적으로 모니터링 함으로서 Bioburden (Table 3)을 최소화하는 것과 아울러 멸균 제품의 엔도톡신 오염도를 정기적으로 측정하고 지속적으로 관리하는 것이 필수적이다.



**Figure 1.** Life cycle perspective for the sterility assurance of medical device.

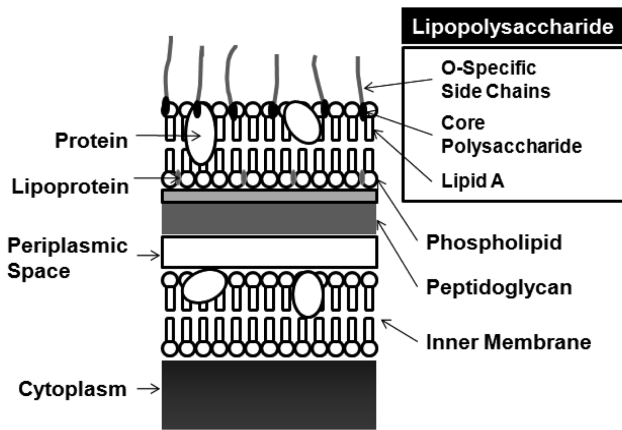


Figure 2. Schematic Diagram of Lipopolysaccharide as endotoxin.

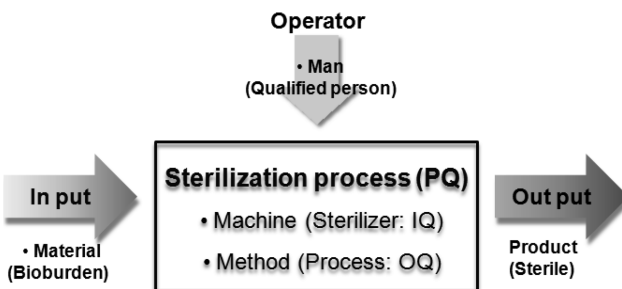


Figure 3. The comparison of validation with 4M in sterilization process.

### 멸균 밸리데이션 (Sterilization Validation) 개념의 이해

멸균프로세스는 의료기기 품질경영시스템(ISO 13485)에서 정의하는 특수공정이다. 즉, 멸균 후 뒤이은 시험이나 검사를 통해 멸균특성을 완전히 확인할 수 없는 공정으로서 밸리데이션 기법을 적용하여 멸균공정의 유효성을 확인하는 것이다.<sup>26)</sup> 생체재료 연구자들에게 밸리데이션 개념의 이해 및 적용을 위해 품질경영시스템의 공정관리 핵심요소 4M (Man, Machine, Method,

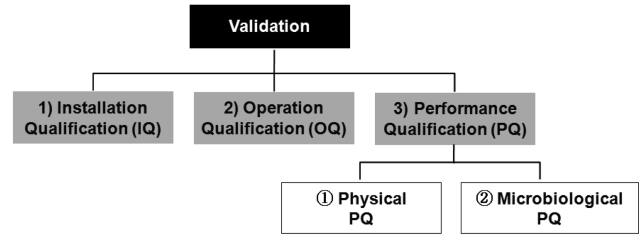


Figure 4. The composition & procedure of sterilization validation according to the ISO 11135.

Material)과 밸리데이션을 비교해 보고자 한다(Figure 3).

보통공정은 산출물의 적합성을 경제적으로 즉시 확인할 수 있기 때문에 산출물(Out put) 특성관리에 중점을 두고 품질을 관리하지만, 특수공정은 4M에 해당하는 요소, 즉 장비(Machine, Installation Qualification), 공정(Method, Operation Qualification), 적정인력(Man, 멸균전문 담당자), 투입물관리(Material, Bioburden)와 함께 멸균성능 적격성 검증(Performance Qualification)이라는 포괄적인 구성과 절차를 거쳐 그 확인과정을 모두 문서화하도록 규정한 것이 바로 밸리데이션<sup>3)</sup>이다(Figure 4).

멸균 밸리데이션은 멸균공정이 사전에 결정된 멸균수준의 의료기기를 지속적으로 산출한다는 것을 입증하기 위해 데이터 및 자료 등 객관적 증거를 확보하고 기록하고, 해석하여 문서화하는 절차를 말한다. 밸리데이션의 절차는 Figure 4에 제시된 것과 같이 설치적격성, 가동적격성, 성능적격성 평가 등 3 단계로 구성된다.<sup>3,14,15)</sup>

생체재료 멸균에 가장 널리 사용되는 EO가스 멸균법을 예로 각 단계별 개념과 평가요소를 정리하면 다음과 같다.

#### 설치적격성(IQ) 단계:

멸균기 및 설치 적격성에 대한 객관적 증거를 확보하고 문서화하는 과정으로서, 멸균기 발주 시에 제시한 사용자 요구사항(User requirement specification)의 부합성, 유틸리티 및 관련 배관도, 기기 배치도, 제조자 검사 성적서, 원부자재 점검표 등 확인을 통해 평가한다.

Table 2. Pyrogen testing methods and Limitation<sup>17-24)</sup>

Test method	Pyrogen source	Limitation	Control point
Rabbit pyrogen test	Material & endotoxin mediated pyrogen	Animal test Qualitative analysis Time consuming	Develop stage, Approval stage
LAL test	Endotoxin mediated pyrogen	In vitro test Quantitative analysis Only endotoxin	GMP Stage

Table 3. Main terminology of ISO 11737 standard.  
(from ISO 11737: Determination of a population of microorganisms on products)

Terminology	Definition
Pre-sterilized viable count	Viable count obtained prior to sterilization.
Correction factor	Numerical value applied to a viable count or presterilization count to compensate for the incomplete removal of microorganisms from product and thus produce a bioburden estimate.
Bioburden estimate	Value established for the number of microorganisms comprising the bioburden by applying to a viable count or presterilization count a factor compensating for the recovery efficiency.

**가동적격성(OQ) 단계:**

빈 챔버에서 전원을 인가하고 멸균 시 가동 조건을 적용하여 정의된 오차 범위내에서 수행되는지 평가하는 단계로서, 멸균기 가동 적합성, 챔버 내부 열분포 균질성, 진공 및 가스주입에 따른 음압/양압 유지, Vaporizer의 증기발생 용량 등 멸균에 영향을 미치는 파라미터 적격성을 평가한다.

**성능적격성(PQ) 단계:**

설치(IQ) 및 가동(OQ) 적격성이 확인된 멸균기에 평상 멸균 조건을 대표할 수 있는 제품을 적재한 후 사전에 결정된 기준에 따라 멸균기가 작동하고 일정수준 이상의 멸균 제품을 생산하는지 평가하는 단계로서 물리적 성능적격성 평가(Physical Performance Qualification; PPQ)와 미생물학적 성능적격성 평가(Microbiological Performance Qualification; MPQ)로 나뉜다.

**물리적 성능적격성(PPQ) 평가**

제품을 적재한 후 제품내부의 온습도 분포 등 물리적 파라미터의 적격성을 평가하는 단계로서 전 조절(Preconditioning) 후 온습도 도달 및 경과시간, 가스주입에 따른 입력상승, 가스노출 시간동안 온습도 유지 등 물리적 파라미터를 평가한다.

**미생물학적 성능적격성(MPQ) 평가**

사전에 결정된 무균성 보증 수준(Sterility Assurance Level; SAL)을 확인하기 위해 미생물학적 적격성을 평가하는 단계로서, 생물학적 지시계(Biological indicator; BI) 또는 접종미생물(Inoculated product)을 적용한 제품을 평상시 멸균시간 보다 짧은 시간(Fractional cycle) 또는 절반시간(Half cycle) 동안 멸균제(Sterilant agent)에 노출시켜 BI등 지표세균의 미생물학적 사멸 양상을 평가한다.

## SAL(Sterility Assurance Level) 달성을 위한 멸균 밸리데이션 적용

멸균 밸리데이션을 수행하는 과정은 밸리데이션의 수행단위를 결정하는 과정(Family 구성), 구성된 동일 범주 중 멸균이 가장 어려운 최악조건 제품(Worst case) 분석, 제품의 적재패턴(Loading pattern) 및 최악의 위치(Worst location) 도출, 무균성 보증수준(SAL: Sterility Assurance Level) 입증의 과정을 거쳐 수행된다.<sup>2,3,14~16,25,27,28)</sup>

### 멸균 밸리데이션을 위한 동일한 범주(Same category) 설정: Family 구성

일반적으로 의료기기 멸균은 열, 방사선, 가스 등 멸균제에 대한 제품특성과 가동특성에 따라 다양하게 개별 적용하지만, 멸균공정 개발, 일상멸균, 밸리데이션 수행 등을 목적으로 하는 경우, 멸균에 유사한 특성을 갖는 일정 범주에 해당하는 제품류를 동일한 그룹(Family)으로 분류하여 멸균 밸리데이션을 수행하는 것이 가능하다. 이 경우 멸균에 영향을 미치는 제품의

디자인이나 포장 측면에 대한 면밀한 검토가 수반되어야 한다.

### 멸균이 가장 어려운 최악조건(Worst case) 제품분석: worst case 도출

이와 같이 구성된 같은 범주의 제품류(Family) 중 멸균이 가장 어려운 제품을 선정(EO가스멸균인 경우, 가스통과가 가장 어려운 모양의 제품(직경이 가늘고, 긴 제품을 선정)하거나, 선정이 곤란한 경우에는 공정 도전 기구(Process challenge device)를 제작하여 멸균이 가장 어려운 최악조건(최악조건)의 제품을 선정하는 단계이다.

### 제품 적재패턴(Loading pattern), 멸균이 가장 어려운 곳 결정: Loading pattern결정

동일 범주에 해당하는 제품류 중 최악조건(최악조건)의 제품을 선정 후, 사전에 제품 적재패턴을 결정하고 멸균기 내부에서 멸균이 가장 어려운 곳을 결정하는 단계이다. 온습도, 압력, 방사선 용량 등 물리적 파라미터 및 생물학적 지시계 등 미생물학적 파라미터를 측정, 분석하는 경우 반드시 멸균이 가장 어려운 곳을 포함하여 평가하여야 한다.

### 무균성 보증수준(SAL: Sterility Assurance Level) 입증: Half cycle method 중심

무균성 보증수준을 규명하는 방법에는 생물학적 지시계만(BI)을 사용하여 입증하는 방법(Reference microorganism method)과, Bioburden을 적용하는 방법(Bioburden method), 그리고 이 둘을 혼합한 방법(Combined BI and bioburden method) 등 보통 3가지 기법으로 분류할 수 있다. 이 중 BI를 적용하는 방법은 SAL을 입증하는 가장 간단한 방법이지만 필요이상으로 멸균제에 대한 노출시간이 늘어날 수 있는 기법이다. 반면, Bioburden을 적용하는 기법은 미생물학적 시험 및 분석 등 멸균 밸리데이션을 위한 업무량이 가장 많지만 과학적 기법을 통해 멸균시간을 최소화 할 수 있는 방법이다. 물론 혼합한 방법이 중간 특성을 갖는다. 본고에서는 이중 우리나라에서 가장 많이 적용하는 BI를 적용한 기법을 중심으로 SAL 입증방법을 설명하고자 한다.<sup>3,14~16,25,28)</sup>

Figure 5에서 볼 수 있는 것과 같이,  $10^6$ 개의 spore가 포함된 BI(Y 축)를 멸균기 및 시료의 가장 멸균이 어려운 위치에 적용하고 일상멸균(Routine control) Dosage(예: 2시간)의 반만 노출시켜 모든 BI가 사멸된다는 것을 확인한다면, 일상멸균의 반만 적용한 Dosage(예: 1시간)를 통해 SAL: $10^0$ (6 Spore log reduction: SLR)을 달성하였다는 것을 의미한다. 따라서 그 두 배의 Dosage를 적용하는 일상 멸균조건은 SAL :  $10^{-6}$ (12SLR)을 달성한다는 것을 입증하는 것이다. 이와 같이 BI를 이용한 이 기법을 보통 “하프 사이클 기법(half-cycle method)”, “fractional cycle method” 또는 “Overkill sterilization method”라고도 부르며, 국내에서 가장 많이 적용하는 멸균 밸리데이션 기법이다. 단, 하프 사이클 기법은 BI가 bioburden보다 해당 멸균공정에 더 내성을 나타낸다는 것을 가정하는 것으로 이에 대한 입증

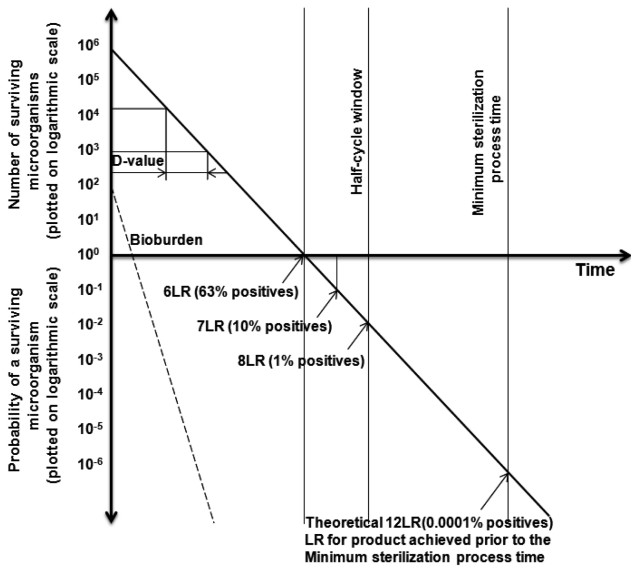


Figure 5. Relationship between the biological indicator and the product bioburden. (ISO 14161).

요구된다.<sup>14-16,25,28)</sup>

## 결 언

생체재료 연구 및 개발자는 생체적합성뿐만 아니라 그 재료의 기계적, 물리적, 화학적 특성 등 다양한 측면을 고려하여 제품을 개발하고 제조공정을 설계하게 된다. 이 과정에서 감염과 관련하여 생체재료를 적용한 인체삽입 의료기기의 무균성도 주요한 고려요소 중 하나이다. 이와 같이 생체재료의 연구·개발 단계부터 멸균 전 오염방지, 멸균공정, 멸균 후 무균성 유지 등 전 과정 관점에서 발열성과, 무균성 관리에 대한 종합적인 고려요소를 접목하여 시행착오를 줄이는 효과적인 연구·개발 추진이 필요하다.

이를 위해 전 과정 관점에서 Bioburden 관리, 엔도톡신 모니터링 등 발열성 물질 관리기법, 품질관리의 4M과 비교하여 멸균 밸리데이션 개념 제시 및 그 적용절차에 따른 응용기법 (Family 설정, PCD 등 worst case 도출, 적재패턴 결정, SAL 입증)을 제시함으로써 생체재료 전문연구분야에 접목될 수 있기를 기대한다. 또한, 각 생체재료의 특성에 따른 다양한 맞춤형 멸균방법<sup>29)</sup>이 지속적으로 개발될 필요성이 있고 그 기술의 확산, 적용 시스템도 구축되어야 할 것이다.

## 참고문헌

1. 2009 의료기기 제조·수입·수리업소 편람 (2005~2008 의료기기 생산·수출·수입 통계), 한국의료기기산업협회.
2. EN 556-1:2001, Sterilization of medical devices - Requirements for medical devices to be designated "STERILE"-Part 1: Requirements for terminally sterilized medical devices.
3. ISO 11135-1:2007, Sterilization of health care products -- Ethylene oxide -- Part 1: Requirements for development, validation and

- routine control of a sterilization process for medical devices.
4. ISO 11137-1:2006, Sterilization of health care products -- Radiation -- Part 1: Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices.
5. ISO 14160:1998, Sterilization of single-use medical devices incorporating materials of animal origin -- Validation and routine control of sterilization by liquid chemical sterilants.
6. ISO 20857:2010, Sterilization of health care products -- Dry heat - Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices.
7. ISO 17665-1:2006, Sterilization of health care products -- Moist heat -- Part 1: Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices.
8. 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.
9. 김용호, 함건주 "소독멸균학," 고려의학, Seoul, Korea, 1995.
10. D. -W. Han, D. H. Lee, K. -H. Shin, and J. -C. Park, "Sterilization of human tissues for allo-transplantation," *J. Korea Musculoskelet. Tissue Transplant. Soc.*, **2**, 81-91(2002).
11. H. L. Kim, S. J. Lee, and J.-C. Park, "Sterilization of Biodegradable Polymer Scaffolds for Tissue Engineering" *Biomaterials Res.*, **11(4)**, 151-155 (2007).
12. M. E. Fray, A. Bartkowiak, P. Prowans, and J. Slonecki, "Physical and mechanical behavior of electronbeam irradiated and ethylene oxide sterilized multiblock polyester" *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **11**, 757-762 (2000).
13. Anonymous, "Compatibility of Medical Devices and Materials with Low-Temperature Hydrogen Peroxide Gas Plasma" Medical Device and Diagnostic Industry, Dec. (1997).
14. ISO 14937:2009, Sterilization of health care products -- General requirements for characterization of a sterilizing agent and the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices .
15. ISO 14161:2009, Sterilization of health care products -- Biological indicators -- Guidance for the selection, use and interpretation of results.
16. AAMI TIR16, Process development and performance qualification for ethylene oxide sterilization- Microbiological aspects, AAMI, Arlington, VA (2000).
17. T. D. Bryans, et al, "Bacterial Endotoxin Testing: A Report on the Methods, Background, Data, and Regulatory History of Extraction Recovery Efficiency" *Biomedical Instrumentation & Technology* (2004).
18. Dept of Health and Human Services, "Inspection Technical Guides 40. Baterial Endotoxins/Pyrogens" (1985).
19. E. T. Rietschel, H. Brade, L. Brade, W. Kaca, K. Kawahara, B. Lindner, T. Lüderitz, T. Tomita, U. Schade, U. Seydel, et al. "Newer aspects of the chemical structure and biological activity of bacterial endotoxins." *Prog. Clin. Biol. Res.*, **189**, 31-51 (1985).
20. 대한약전 제 9 개정(KP IX), 일반시험법 13. 발열성물질시험법.
21. 대한약전 제 9 개정(KP IX), 일반시험법 31. 엔도톡신시험법.
22. United States Pharmacopeia NF 25, <85> Bacterial Endotoxins Test.
23. United States Pharmacopeia NF 25, <151> Pyrogen Test.
24. W. Hecker, D. Witthauer, and A. Staerk, "Validation of dry heat inactivation of bacterial endotoxins." *J. Pharm. Sci. Technol.*, **48(4)**, 197-204 (1994).
25. G. C. Mendes, T. R. Brandão, and C. L. Silva, "Ethylene oxide sterilization of medical devices: A review" *Am. J. Infect. Control.*, **35(9)**, 574-581 (2007).

26. ISO 13485:2003, Medical devices - Quality management systems - Requirements for regulatory purposes.
27. ANSI/AAMI ST67. Sterilization of health care products - Requirements for products labeled 'STERILE' AAMI, Arlington, VA (2006).
28. G. A. Mosley, and C. C. Houghtling, "Interpreting and understanding microbial data in validation of ethylene oxide sterilization processes." *Biomed. Instrum. Technol.*, **39(6)**, 466-82 (2005).
29. A. Rainer, M. Centola, C. Spadaccio, G. Gherardi, J. A. Genovese, S. Licoccia, and M. Trombetta, "Comparative study of different techniques for the sterilization of poly-L-lactide electrospun microfibers: effectiveness vs. material degradation" *Int. J. Artif. Organs.*, **33(2)**, 76-85 (2010).