

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.03.006

医疗器械环氧乙烷灭菌关键质量控制点探析

朱 静,周 冬,张 弦

(安徽省药品审评查验中心,安徽 合肥 230051)

摘要:目的 提高医疗器械环氧乙烷灭菌的安全性和有效性。方法 分析材料的耐受性、灭菌温度、相对湿度、环氧乙烷浓度、作用时间、包装材料等关键质量控制点对医疗器械环氧乙烷灭菌效果的影响。结果 环氧乙烷灭菌材料的适应性较好,适宜的灭菌条件为温度30~60℃,相对湿度40%~80%,环氧乙烷浓度300~1 000 mg/L,灭菌时间应至少为医疗器械半周期的2倍,包装材料应根据自身产品特点选择。结论 生产企业在采用环氧乙烷对医疗器械进行灭菌时,必须准确把握材料的耐受性、灭菌温度、相对湿度、环氧乙烷浓度、作用时间、物品包装材料等关键质量控制点,才能达到预期的灭菌效果。

关键词:环氧乙烷;灭菌;医疗器械;质量控制

中图分类号:R955

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)03-0021-02

Key Quality Control Points in Ethylene Oxide Sterilization of Medical Devices

ZHU Jing,ZHOU Dong,ZHANG Xian

(Anhui Center for Drug Evaluation & Inspection,Hefei,Auhui,China 230051)

Abstract: **Objective** To improve the safety and effectiveness of ethylene oxide sterilization of medical devices. **Methods** The effect of key quality control points such as material tolerance,sterilization temperature,relative humidity,ethylene oxide concentration,action time and packaging materials on ethylene oxide sterilization of medical devices were analyzed. **Results** The ethylene oxide sterilization material has good adaptability. The suitable sterilization conditions were as follows:the temperature was in the range of 30-60℃,the relative humidity was in the range of 40%-80%,the ethylene oxide concentration was in the range of 300-1 000 mg/L, the sterilization time should be at least twice the half cycle of medical devices,and the packaging materials should be selected according to their product characteristics. **Conclusion** When using ethylene oxide to sterilize medical devices,manufacturers must accurately grasp the key quality control points such as material tolerance,sterilization temperature,relative humidity,ethylene oxide concentration,action time and article packaging materials as to achieve the expected sterilization effect.

Key words:ethylene oxide;sterilization;medical devices;quality control

医疗器械品种繁多,材料多样,对产品灭菌时,应综合考虑材料的耐受性、灭菌后溶剂残留、灭菌成本等因素^[1]。环氧乙烷灭菌适应面宽,成本较低,医疗器械生产企业多将环氧乙烷作为产品灭菌的第一选择^[2]。环氧乙烷是活泼的环醚,通过烷基化反应可破坏包括孢子甚至病毒在内的各种微生物,烷基化的作用位点为蛋白质、核酸的羧基、氨基、羟基等,使微生物失去活性而死亡。环氧乙烷在常温下为气态,在较大蒸汽压下对灭菌物品的穿透性强,可穿透微孔到达深部^[3]。企业在进行灭菌确认时,应充分考虑材料的耐受性、灭菌温度、相对湿度、环氧乙烷浓度、作用时间、包装材料等因素^[4]。在此,探析了上述质量控制点对医疗器械灭菌效果的影响。现报道如下。

1 材料的耐受性

医疗器械的材质大致可分为金属材料和高分子材料两类,金属材料性质相对稳定,灭菌过程中多考虑高分子材料的耐受性。目前,医疗器械常用的医用高分子材料主要有聚乙烯膜、聚氯乙烯、聚丙烯膜、聚酯等^[5],与主要灭菌方式的适应性见表1^[6]。可见,环氧乙烷灭

菌的材料适应性较好。但企业应根据自身产品的特点研究材料的耐受性,若产品中含有液体,如湿化瓶中含湿化液,虽然瓶体本身耐受环氧乙烷灭菌方式,但灭菌剂对湿化液有影响,环氧乙烷就不适用于该产品^[7]。

表1 医用高分子材料与主要灭菌方式的适应性

Tab.1 Adaptability of medical polymer materials to main sterilization methods

材料名称	辐照灭菌	电子束灭菌	环氧乙烷灭菌	蒸汽灭菌	干热灭菌	过氧化氢灭菌
聚乙烯膜	√	×	√	×	×	√
聚丙烯膜	×	√	√	部分	×	√
聚酯	√	√	√	√	√	√
聚氯乙烯	×	√	√	×	×	√

注:√指适应性好,×指适应性差。

Note:√ refers to good adaptability,while × refers to poor adaptability.

2 灭菌温度

在环氧乙烷灭菌柜内,环氧乙烷分子的运动随着温度的升高而加剧,有利于其到达相应部位,提高灭菌效果。但在实际生产过程中,灭菌温度不可能无限制提高,除考虑能量成本、设备性能等外,更须考虑温度对产品性能的影响,过高的温度可能会加速高分子材料

第一作者:朱静,男,大学本科,副主任药师,研究方向为医疗器械注册审评检查,(电子信箱)286307460@qq.com。

分解,导致产品不合格或使用寿命缩短等。环氧乙烷灭菌温度通常为30~60℃,生产企业应根据产品特点设置合理的灭菌温度^[8]。同时还需确保灭菌过程中的灭菌柜温度保持均一性,将温度的空间、时间波动性控制在可接受范围内^[9]。企业可在灭菌柜内设置温度传感器,以监测灭菌过程中温度的变化。

3 相对湿度

水是环氧乙烷灭菌反应的参与者,只有保证灭菌柜内维持一定相对湿度,才能促使环氧乙烷与微生物发生烷基化反应,达到灭菌目的。同时,水的存在还可加速灭菌柜中温度的升高和促使热能均匀分布。环氧乙烷灭菌的相对湿度为40%~80%,当低于30%时,易造成灭菌失败^[10]。可通过安装湿度传感器和公式换算等方式监测灭菌柜中的相对湿度,但公式换算存在较大误差,建议生产企业采用湿度传感器进行监测,并定期校准传感器。

4 环氧乙烷浓度

生产企业确定灭菌的温度和相对湿度后,环氧乙烷浓度和灭菌效率大体呈一级动力学反应,即反应速率随灭菌柜中环氧乙烷浓度的增加而上升。但其增长并非无限制,当温度超过37℃,环氧乙烷浓度大于884 mg/L时,即进入零级反应状态,环氧乙烷浓度对反应速率基本无影响^[11]。因环氧乙烷分子不稳定,易燃、易爆,为了提高环氧乙烷的运输和储存的安全性,灭菌剂生产企业可能会加入一定量惰性气体,故在计算环氧乙烷加入量时,还应考虑所购买环氧乙烷的纯度^[12]。通常环氧乙烷质量浓度为300~1 000 mg/L。

5 作用时间

生产企业在进行灭菌验证时,通常采用半周期法确定灭菌时间。半周期法指在除时间外其他参数不变的情况下,将作用时间依次减半,直到找到能使灭菌物品达到无菌状态的最短时间,重复3次灭菌试验,若均能达到灭菌效果,即可确定为半周期^[13]。为了保证灭菌效果,确定的实际灭菌时间应至少为半周期的2倍。但作用时间应从灭菌柜中的温度、相对湿度等条件均达到灭菌要求时开始计时。

6 包装材料

良好的包装材料特别是最小包装材料直接关系到环氧乙烷的灭菌效果,生产企业在选择包装材料时应至少考虑灭菌的耐受性、透气度、阻菌性能等因素。环氧乙烷灭菌医疗器械常用的包装材料有透气纸、杜邦布和塑料膜^[14]。透气纸是常见的医用灭菌包裹材料,适用于压力蒸汽、环氧乙烷、辐照等灭菌方式,通常用于包裹质量较轻、体积较小且无锐利结构的医疗器械;杜邦布是一种特殊的非织造布,通常用于包装体积较大、对包装强度要求较高、灭菌及运输条件较苛刻的高附

加值的医疗器械;塑料膜是由高分子材料制成的透明薄膜,用于医疗器械包装时经常与透气纸或杜邦布配合使用。在透气度方面,杜邦布优于透气纸,透气纸优于塑料膜;在阻菌性能方面,杜邦布与塑料膜类似,但均优于透气纸。故生产企业应根据自身产品特点选择适宜的包装材料^[15]。

7 结语

无菌的医疗器械不能保障产品的无菌性被认为是最严重的不合格事件^[16]。环氧乙烷灭菌效果受多方面因素的影响,生产企业在进行灭菌确认时,除应关注本研究中提及的关键质量控制点外,还应注意初始污染菌、灭菌器性能、装载方式、真空度等因素对灭菌效果的影响,只有充分把握这些质量控制关键点,才能保证持续生产出合格的产品。

参考文献

- [1] 朱建民,刘兆滨,董振鹏,等. 环氧乙烷灭菌现状与发展[J]. 中国消毒学杂志,2021,38(5):373-376.
- [2] 黄洁,蒋秀红,俞萍. 环氧乙烷灭菌确认的若干概念和方法[J]. 中国医疗器械信息,2013,19(11):30-33.
- [3] 李彩艳,王志超,刘灵飞,等. 环氧乙烷灭菌和辐照灭菌在医疗器械灭菌中的应用[J]. 中国医疗器械信息,2020,26(17):175-176.
- [4] 朱静,周冬,张弦. 医用高分子材料环氧乙烷灭菌效果影响因素分析[J]. 中国药业,2016,25(10):6-8.
- [5] 徐燕,孙巍,吴晓松. 环氧乙烷灭菌技术应用与发展[J]. 中国消毒学杂志,2013,20(2):146-151.
- [6] 栾世方,朱连超,殷敬华,等. 医疗输注器械用高分子材料的现状及发展趋势[J]. 化工进展,2010,29(4):585-592.
- [7] YY/T 1267-2015,适用于环氧乙烷灭菌的医疗器械的材料评价[S].
- [8] 李伟松. 影响环氧乙烷灭菌效果的因素[J]. 医疗保健器具,2005(Z2):53-56.
- [9] 徐世琴,张丽香,薛娟. 环氧乙烷灭菌风险分析与管理[J]. 实用医药杂志,2020,37(3):284-286.
- [10] 庄水华,庄玲玲,郑培英. 环氧乙烷低温灭菌质量管理及灭菌效果[J]. 医疗装备,2016,29(11):90-91.
- [11] ERNST RR, SHULL JJ. Ethylene oxide gaseous sterilization. I. Concentration and temperature effects[J]. Appl Microbiol, 1962,10(4):337-341.
- [12] 邹从霞. 环氧乙烷灭菌原理及影响灭菌效果的因素[J]. 计量与测试技术,2018,45(8):65-66.
- [13] 黄靖雄,周适明. 工业环氧乙烷灭菌的验证和常规监测[J]. 中国医疗器械信息,2010,16(8):33-36.
- [14] 李婧,王会如,战玢,等. 医用口罩和防护服包装材料的微生物阻隔性能分析[J]. 中国医学装备,2020,17(11):150-153.
- [15] 周晴,董莹霖,李丽,等. 医用口罩环氧乙烷残留量实验室快速解析方法改进[J]. 中国药业,2020,29(7):52-54.
- [16] 魏增江,孙兆霞,何泽文. 无菌医疗器械包装评价及审评要点[J]. 中国医疗器械信息,2019,25(7):4-6.

(收稿日期:2021-03-24;修回日期:2021-09-10)