**环氧乙烷灭菌和辐照灭菌在医疗器械灭菌中的应用**

【**作 者**】李彩艳1，王志超2，刘灵飞2，韩亚丽2

1.李彩艳（1987-），女，河南省郑州市，河南省食品药品审评查验中心，助理工程师，450000

2.王志超（1991-），男，河南省郑州市，河南省食品药品审评查验中心，助理工程师，450000

2.刘灵飞（1990-），男，河南省郑州市，河南省食品药品审评查验中心，助理工程师，450000

2.韩亚丽（1989-），男，河南省郑州市，河南省食品药品审评查验中心，助理工程师，450000

【**摘 要**】环氧乙烷灭菌和辐照灭菌是目前多数无菌医疗器械生产企业常采用的两种灭菌方法，本文论述了两种灭菌方法的灭菌原理，优缺点，为无菌医疗器械的灭菌方法的选择提供了参考。

【**关键词**】医疗器械，环氧乙烷灭菌，辐照灭菌

**Ethylene oxide sterilization and irradiation sterilization’s application in medical device sterilization**

【**Writers**】Caiyan Li1,Zhichao Wang2 ,Lingfei Liu2,Yali Han2

1.Caiyan Li（1987-）,female,Henan,Zhengzhou,Henan Provincial Food and Drug Evaluation and Inspection Center,Assistant engineer,450000

2.Zhichao Wang（1991-）,male,Henan,Zhengzhou,Henan Provincial Food and Drug Evaluation and Inspection Center,Assistant engineer,450000

2.Lingfei Liu,（1990-）male,Henan,Zhengzhou,Henan Provincial Food and Drug Evaluation and Inspection Center,Assistant engineer,450000

2.Yali Han,（1989-）,female,Henan,Zhengzhou,Henan Provincial Food and Drug Evaluation and Inspection Center,Assistant engineer,450000

【**Abstract**】Ethylene oxide sterilization and radiation sterilization are two common sterilization methods for numerous manufacturers of sterile medical device adopted at present.This article summarized the principle ,the advantages and disadvantages of them.This reviewer will provide instructive reference to choosing of sterilization methods for medical devices.

【**Key words**】medical device,ethylene oxide sterilization, radiation sterilization

**前言**

随着医疗器械产业的发展，无菌医疗器械的应用也越来越普遍，一般无菌医疗器械是接触人体或者侵入人体的，因为人体在接触到外来的细菌、病毒时容易引发患者感染，因此产品需要达到无菌的要求。所谓无菌，是指产品上无存活微生物的状态，理论上讲是一种绝对的情况，然而这种理论上的绝对概念与统计学的检验是有矛盾的。因此工业实践中，定义了无菌保证水平（SAL）来确定无菌的具体量化要求，其无菌保证水平（SAL）应不超过10-6[[1](#_ENREF_1" \o "刘文一, 2019 #2)]。

灭菌是指杀灭或除去一切微生物的种类（细菌、真菌、病毒等）和存在形式（营养体、繁殖体、芽孢、包囊等）过程[[2](#_ENREF_2" \o "谭瑞芬, 2018 #5)]。本文介绍了无菌医疗器械生产的环氧乙烷灭菌和辐照灭菌2种常用的灭菌方法及其选择，以供医疗器械审评单位和生产企业参考。

**1.环氧乙烷灭菌方法概述**

**1.1环氧乙烷的特点和灭菌原理**

医疗器械常用的灭菌方法有干热灭菌、湿热灭菌、环氧乙烷灭菌、过氧化氢灭菌、臭氧灭菌、辐照灭菌，其中环氧乙烷灭菌法以其低温低湿，穿透力强，杀菌谱广，成本低得以广泛应用。我国无菌医疗器械生产企业普遍采用环氧乙烷灭菌。

环氧乙烷（ethylene oxide，EO)，分子式 C2H4O，EO 液体无色透明，可与任何比例的水混溶，也可溶于常用的有机溶剂或油脂。EO 气体的杀微生物作用更强，在消毒灭菌上一般多用其气体。EO 是一种广谱低温灭菌剂，可在常温下杀灭各种微生物，包括芽孢、结核杆菌、细菌、病毒、真菌等。EO的蒸汽压比较大，所以对灭菌物品的穿透性强，可以扩散到物品深处，大大提高灭菌效果，多数不宜用一般方法灭菌的物品均可用环氧乙烷灭菌[[3](#_ENREF_3" \o "邹从霞, 2018 #9)，[4](#_ENREF_4" \o "徐燕, 2013 #10)]{!!! INVALID CITATION !!!, #0;徐燕, 2013 #10;徐燕, 2013 #10}。

**1.2环氧乙烷的毒性及残留要求**

环氧乙烷毒性属中等毒类，气体可经呼吸道吸收，易透过衣服、手套而被皮肤吸收。与人体长期接触或可引起细胞畸变和癌变[[5](#_ENREF_5" \o "李双, 2016 #11)]。刺激性强烈、致敏性明显。其腐蚀性对眼、呼吸道会造成损伤[[6](#_ENREF_6" \o "冯春, 2013 #12)]。

环氧乙烷残留物是经环氧乙烷处理后，残留、吸附在物品中环氧乙烷的量。不同的物品环氧乙烷残留量要求不同，目前对一次性医疗用品的环氧乙烷残留量的一般要求为不大于 10μg/g，特殊产品如产包，YY/T 0720-2009 《一次性使用产包 自然分娩用》要求不大于5μg/g。产品放行前应对环氧乙烷进行解析，通常有两种选择，加热解析和自然解析，并对解析参数进行验证，包括时间，温度，风速等因素。

**1.3环氧乙烷灭菌过程控制相关的标准**

由于影响环氧乙烷灭菌效果的因素众多且相互关联，灭菌过程控制复杂，因此不存在通用的灭菌参数，所以为了保证灭菌效果，应对灭菌过程进行严格的验证。任何一个因素改变时，都需要重新进行验证，如包类变更增加新的组件。灭菌是不能通过后续检验证明的过程，大量的试验样本才能保证结果可靠，且无菌检验是破坏性的，样品量的增加会使灭菌成本增加，不能靠产品的无菌检验对产品放行，因此需要对过程严格控制，与环氧乙烷灭菌过程控制相关的标准有GB 18279.1-2015 《医疗保健产品灭菌环氧乙烷 第1 部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制的要求》，GB18279.2-2015 《医疗保健产品灭菌 环氧乙烷 第2部分：GB 18279.1 应用指南》等。

1. **辐照灭菌简介**

**2.1辐照灭菌的特点和原理**

辐照灭菌主要是利用X 射线，γ射线和电子束杀灭微生物的过程。有较强的穿透力，可直接用于成品包装，避免了重新包装的二次污染。其原理主要是辐照的能量大于分子键能，可使分子电离，断键，蛋白质及酶变性失活，破坏微生物细胞中的 DNA 和RNA，受损的 DNA 和 RNA 分子发生降解，失去合成蛋白质和遗传功能，使细胞死亡[[7](#_ENREF_7" \o "杨冰, 2010 #13)]。

常用的为60Co-γ 射线灭菌。不用做生物指示物 (BI) 或产品的无菌实验、在灭菌过程中温度变化很小、射线可以到达器械管腔内部、灭菌后的产品不需要再处理，可以直接使用。但 60Co-γ 射线对高分子材料和包装材料破坏性有一定的破坏作用，对人和环境也存在污染的风险，因此在 60Co-γ 射线的应用也受到了很大的限制。

辐照灭菌与传统的灭菌法相比，具有灭菌彻底、操作安全、无残留、不污染环境等优点（详见表1），近年来，采用辐照灭菌的医疗器械产品种类和数量逐年增加。由于辐照灭菌成本较高，导致部分适宜辐照灭菌的产品最终采用了环氧乙烷灭菌方式。

表1 辐照灭菌和EO灭菌的对比

Table 1 The comparison of irradiation sterilization and EO sterilization

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 灭菌方法法  对比项目 | 安全性与产品影响 | 包装要求 | 效率 | 后期处理时间 | 特点 |
| 辐照灭菌 | 无化学残留 | 可使用成品包装装载产品 | 灭菌时间较短，效率较高 | 辐照后可以立即使用 | 成本较高 |
| EO灭菌 | 排气、解析管理水平要求较高，有化学残留 | 必须使用特殊包材，有灭菌后二次污染风险 | 灭菌时间长，效率较低 | 加工后必须最少静置 48h | 成本较低 |

**2.2辐照灭菌过程控制相关的标准**

生产企业灭菌的应明确灭菌工艺（方法和参数）和无菌保证水平，并提供灭菌确认报告，由于目前国内对放射性元素使用的有关规定，采取辐照灭菌的生产企业基本采取委托形式开展灭菌，注册申报资料中应提供灭菌机构的《辐射安全许可证》复印件，委托协议，灭菌验证方案和验证报告，验证报告中应提供“灭菌验证确认工作的人员组成、工作单位及职责分工”相关内容。因辐照灭菌工作具体实施人为被委托方工作人员，通过这些文件证明提供的灭菌验证报告的合法性和可靠性。

与辐照灭菌过程控制相关的标准有GB 18280.1-2015 《医疗保健产品灭菌 辐射 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 18280.2-2015 《医疗保健产品灭菌 辐射 第2部分：建立灭菌剂量》，GB/T 18280.3-2015《医疗保健产品灭菌 辐射 第3部分：剂量测量指南》，GB 18280-2007 《医疗保健产品灭菌－辐射》，YY/T 0884-2013《适用于辐射灭菌的医疗保健产品的材料评价》等。

**3.灭菌方法的选择**

灭菌方法的选择应从产品本身的特点出发，目前国内大多数无菌医疗器械生产企业普遍采用环氧乙烷灭菌，但部分医疗器械，如酒精棉球，碘伏棉球，石蜡棉球等包含液体的产品不适合用环氧乙烷灭菌，可采用辐照灭菌。高分子医疗器械如聚氯乙烯和硅橡胶属于辐照敏感类聚合物，会产生不可逆结构变化，不适合采用辐照灭菌。灭菌方法确定后，同时要考虑所用包装材料本身对灭菌工艺的适应性，不同灭菌方法对包装材料的要求不同，环氧乙烷蒸汽灭菌要求包装材料具备一定的透气性；辐照灭菌则要求包装材料耐辐照性能较强，采用辐照灭菌的组件若放入手术包中整体经过环氧乙烷灭菌，其包装材料还应能阻止环氧乙烷穿透，避免二次灭菌的影响。

[1] 刘文一, 李道成, 徐星岗. 环氧乙烷灭菌产品的无菌放行[J].中国医疗器械信息*,*2019,25(19): 19-22+101.

[2] 谭瑞芬, 胡昌明, 张春青. 医疗器械消毒灭菌器械国内外分类管理探讨[J].中国药事*,*2018,32(09): 1176-1180.

[3] 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(08): 65-66.

[4] 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*,*2013,30(02): 146-151.

[5] 李双, 李竹, 姜帆, 等. 浅析无菌医疗器械中环氧乙烷的残留问题[J].中国医疗器械信息*,*2016,22(23): 78-80.

[6] 冯春. 环氧乙烷灭菌原理及未来发展方向[J].医疗装备*,*2013,26(01): 16-17.

[7] 杨冰, 张自强, 季君晖, 等. 无菌医疗器械的常用灭菌方法及验证[J].中国医疗器械信息*,*2010,16(05): 34-38+62.