

医疗器械灭菌工艺检查要点指南

灭菌工艺过程控制是无菌医疗器械生产企业质量管理体系中极其重要的一环，灭菌控制水平的结果直接影响着无菌医疗器械产品的质量安全。

本指南旨在帮助北京市医疗器械生产监管人员增强对无菌医疗器械相关知识的认识，指导和规范全市医疗器械生产监管人员对医疗器械生产企业灭菌工艺控制水平的监督检查工作，同时，为医疗器械生产企业（以下简称生产企业）在灭菌工艺过程管理要求提供参考和依据。

当国家相关法规、标准、检查要求发生变化时，或随着灭菌技术和方法的不断发展及实际情况的变化，应重新对本指南进行修订。

一、适用范围

本指南适用于北京市药品监督管理局组织、实施的《医疗器械生产企业许可证》核发、变更、换证等现场检查、医疗器械质量管理体系考核、医疗器械生产质量管理规范检查、医疗器械生产日常监督等各项涉及灭菌工艺的检查。

目前已知的灭菌方法很多，根据灭菌方式的不同，医疗器械行业常用的灭菌方法有环氧乙烷灭菌（以下简称 EO 灭菌）、辐照灭菌和湿热灭菌等。本指南选择目前北京市医疗器械生产企业普遍采用的 EO 灭菌和钴 60 辐射灭菌进行说明。

二、EO 灭菌的检查

EO 灭菌过程的检查应在了解生产企业是否掌握灭菌知识和要求的基础上，围绕灭菌设备的管理、灭菌确认及再确认和日常灭菌活动等情况开展，重点检查生产企业实施灭菌过程控制及动态监视灭菌过程的情况。

（一）EO 灭菌确认的检查

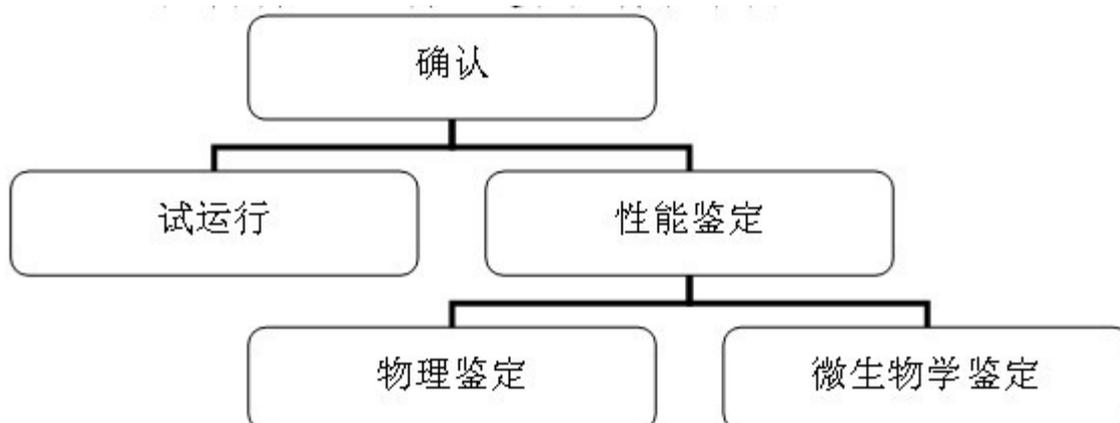
灭菌工艺的确认是保证灭菌效果达到灭菌要求的重要步骤，也是生产企业日常对灭菌活动进行监视控制的主要依据。生产企业应在初次对产品进行灭菌前，对灭菌过程进行确认，确认产品特性、灭菌器参数设置、工艺参数等。生产企业的灭菌工艺控制部门应熟练掌握灭菌确认过程的关键点和重要环节，确认工作可与灭菌设备生产厂共同完成，但生产企业应全程参与灭菌确认工作。

灭菌确认工作的应包括：输入→策划→确认过程→确认报告。

1、输入应包括：与产品有关的要求，如法规要求、顾客要求、产品无菌保证水平、产品的设计、包装的设计、产品性能要求等。

2、策划应包括：建立灭菌确认控制程序；具体的灭菌确认方案或确认计划，如依据的标准；验证的时间、内容、程序；人员（成立确认工作小组并进行资格审查）；提出确认（合格）的标准。

3、灭菌确认：（确认过程应符合下图）



（1）试运行必须证明，空载时预处理（如有）、灭菌和通风设备符合设备规范要求。试运行必须从校准所有用于控制、指示和记录灭菌过程的仪器开始。

试运行文件应包括安装记录和空载试运行记录。安装记录有设备供应商资料（营业执照、生产许可证、医疗器械注册证等）；设备资料（合格证、使用说明书、操作说明书、常见故障排除说明、出厂检验报告、安装位置图、设备维护保养说明等）；设备安装记录和计量器具校验记录等。空载试运行应对下列参数进行验证：灭菌柜柜壁、空间温度均匀性；预真空时达到真空的程度和速度；柜室的泄漏率（在负压抽真空或抽真空，和在超过大气压力下进行）；处理过程中加入蒸汽时压力升高的程度；加入 EO 时压力升高的程度和达到的速度，与用于监测灭菌剂浓度的因素的相互关系；排除 EO 所需达到的真空程度和速度；通入空气（或其他气体）时压力升高的程度和达到压力的速度；以上后两个阶段重复的次数以及连续重复中的各种变化；有关辅助系统的性能，如所提供的蒸汽的质量、灭菌剂气化器达到最低气体输入温度的能力、供给灭菌器经过滤的气和水的可靠性、在有最大量被灭菌物品的情况下蒸汽发生器持续保质供汽的能力等。

试运行应进行多次循环，以验证控制的重现性。

（2）物理性能鉴定应包括：在规定预处理（如有）时间结束时，被灭菌物品处于预处理规范规定的温度和相对湿度范围内；加入蒸气时温度与压力升高的关系；向灭菌器室内加入灭菌剂时，被灭菌物品的温度和湿度在灭菌过程规范规定的范围内；气体灭菌剂已经加入灭菌器室内；温度和湿度及其他适用参数处于灭菌过程规范规定的范围内；在整个作用时间

内，被灭菌物品保持在规定的物理条件（包括 EO 浓度、压力、湿度、温度）下；在通风过程中，被灭菌物品保持在规定的温度范围内；通风后 EO 和其反应产物的残留水平应低于规定的限度。

（3）微生物性能鉴定必须通过对符合 GB18281.1/ISO11138-1 的生物指示物灭活，证明该灭菌过程适合产品灭菌。进行生物学性能鉴定可使用存活曲线法、部分阴性法、半周期法等通用方法。在生物学性能鉴定过程中，应利用试运行和物理性能鉴定或取得结果确定需特别研究的某些关键特性。

生物指示物应均匀地分布于被灭菌物品中，但放置点应包括灭菌条件下最难灭菌的地方。用于生物学性能鉴定的生物指示物的数量应能验证整个被灭菌物品的微生物灭活。通常进行这类微生物试验宜采用以下生物指示物数量：灭菌器可用体积小于等于 5m^3 时至少 20 个；灭菌器可用体积 5m^3 至 10m^3 时，每增加 1m^3 应增加 2 个生物指示物；灭菌器可用体积大于 10m^3 时，每增加 2m^3 应增加 2 个生物指示物。

（4）上述灭菌确认完成后，还应对灭菌过程对产品其它性能（如化学性能、物理性能、生物相容性等）的影响进行确认，以确定该灭菌过程适宜于其产品。

（5）如需要重复灭菌的，还应对重复灭菌情况进行确认，包括灭活确认、其它性能确认（如化学性能、物理性能、生物相容性等）。

4、确认报告

生产企业编制的确认报告至少应包括：灭菌产品的详细说明（包括包装、灭菌器内被灭菌物品的放置形式）；灭菌器的技术规格；试运行数据；物理性能鉴定和生物学性能鉴定的全部记录；进行性能鉴定时所有仪表、记录仪等经过校准的证明；复审和重新确认的规定；确认方案；所用程序的文件资料；所有人员的培训手册和记录；文件化操作规程，包括过程控制范围；维护与校准程序；确认结论。

企业制定的灭菌工艺应包括温度、湿度、压力、EO 浓度和灭菌时间等灭菌工艺的主要技术性能指标。以下给出的部分技术性能指标参考值仅供检查员参考，每个产品的具体灭菌工艺参数应以企业的灭菌确认结果为准。

（1）灭菌温度：灭菌温度的常规极限通常在 37°C - 63°C ，一般常用的合适温度为 $50^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ ，当温度高到足以使药物发挥最大作用时，再升高温度，杀菌作用不再加强。灭菌温度与产品的材料、物理化学性能，产品在灭菌柜中的摆放，产品包装材料、大小、厚度、装载数量有关。

(2) 湿度：灭菌产品的含水量、微生物本身的干燥程度和灭菌环境的相对湿度，对 EO 的灭菌作用均有显著的影响。应保证灭菌室加湿效果具有在相对湿度 $\leq 40\%$ 时加湿到 75% 以上的能力；在抽真空后、加药前，此时灭菌器内的湿度应控制 30%RH-80%RH 范围内。

(3) 压力：预真空的大小决定残留空气的多少，而残留空气可直接影响 EO 气体、热量、湿气到达被灭菌物品的内部，所以灭菌过程尤其是加湿前真空度对灭菌效果影响巨大。预真空度应考虑以下因素的影响：对被灭菌物品及其包装的影响；负压灭菌与正压灭菌；对湿度的影响；设定真空度与达到该真空度所需时间；真空持续时间（保压）。

(4) EO 浓度：300—1000mg/L 是目前常用的 EO 浓度条件。企业选择 EO 浓度应考虑以下因素的影响：产品的装载量、加入时所需时间及 EO 残留量。

(5) 灭菌时间：采用半周期法进行微生物性能验证的，灭菌工艺规定的作用时间至少为半周期 2 倍。

(二) 灭菌活动的检查

灭菌活动是生产企业日常生产行为的一部分，其活动过程应按照灭菌确认的结果开展，生产企业参与灭菌活动的工作人员应能熟练操作灭菌设备、明确灭菌设备工作的流程和熟知特殊情况下的处理措施。检查员可以通过询问或要求企业实际操作的方式对其进行评价，对于灭菌设备操作人员的能力可以通过查阅生产企业的培训情况和实际操作的情况进行评价。

通常日常灭菌活动应包括：灭菌前准备、灭菌实施、产品解析。企业的灭菌活动的过程一般通过灭菌器打印的过程参数记录反映，也可通过计算机编译后的过程图表等电子文档方式反映。灭菌过程记录应至少包含灭菌产品名称、灭菌产品批号、灭菌器的编号、操作人员、灭菌全过程工艺参数（如灭菌开始时间、投药量、灭菌结束时间、压力、湿度、温度）等基本信息。

对于灭菌过程的控制，生产企业应建立详细的灭菌控制要求，包括：灭菌工艺规程、灭菌产品解析要求和灭菌设备使用维护规程。灭菌器是灭菌工艺中使用的主要设备，生产企业对灭菌器设备的控制文件至少应包含设备调试、设备保养、设备维修、设备报废处理等方面的内容，设备的运行记录的留存应与设备的使用寿命保持一致。

(三) 产品解析的检查

对于 EO 灭菌的产品，除以上提到的检查内容外，还应注意生产企业对 EO 残留量的控制能力。检查员可通过现场检查产品解析库、成品库和查阅 EO 残留量检验记录的方式对生产企业的控制水平进行检查。通常情况下，宽敞的场地（保证相邻独立大包装间拉开距离）、良好的通风条件（强排风设备）和较长的解析时间（14 天以上）可以保证产品的解析效果符合标准要求。

在没有强制通风措施的情况下,可采用自然解析法。自然解析法受自然环境条件(如季节)和产品摆放方式的影响很大,因此,对于采用自然解析法的,在EO残留检验时,企业应确认哪儿摆放的产品为最难解析的产品,并规定抽检解析最差的样品。

其中解析记录应包括:解析的产品批号(或灭菌批号)、解析开始时间、解析结束时间、解析的场所(当解析库有两个以上时)、操作人姓名等。

三、钴 60 辐射灭菌的检查

由于目前国家对放射性元素使用的有关规定,国内采用辐射灭菌的生产企业大都采取委托的形式开展灭菌活动。因此,对此类灭菌活动的检查应着重对生产企业是否了解辐照灭菌工作原理和监视受托方灭菌过程参数的能力进行评价。

(一) 辐射灭菌确认的检查

生产企业的辐射灭菌确认可与辐照灭菌单位共同完成,但生产企业的灭菌工艺控制部门必须全程参与确认过程,并能清晰描述确认流程。

1、灭菌确认应包括几个组成部分:

(1) **辐照装置的安装鉴定:** 鉴定文件中至少应有辐照装置的技术规格和参数、辐照装置(源)位置的说明、传输系统有关的结构和参数说明、辐照容器的尺寸、材料和结构说明、操作辐照装置和传输系统的说明、表明源活度测量日期的证书,时间计量设备的检定证书;

(2) **在已进行安装鉴定的辐照装置中进行产品运行鉴定:** 运行鉴定文件中至少应有材质均一产品的剂量分布实验报告,报告应表明辐照时间与产品获得吸收剂量之间关系及剂量不均匀度;

(3) **在已鉴定合格的设备中,用指定的产品或模拟产品进行性能鉴定:** 性能鉴定文件中至少应有本产品的剂量分布实验报告,报告应表明最大剂量/最小剂量值、区域和不均匀度,与产品规定的最大耐受剂量和最小灭菌剂量比较,确认能够满足要求。在此之前,应对灭菌过程对产品其它性能(如化学性能、物理性能、生物相容性等)的影响进行确认,以确定产品的最大耐受剂量。

(4) **建立灭菌剂量:** 依照 GB18280 建立灭菌剂量,建立灭菌剂量试验报告中至少应含有:初始污染检测试验报告、初始污染检测的回收率报告、验证剂量检测报告、无菌试验报告以及无菌试验的验证实验报告;

(5) **建立最大耐受剂量:** 依照 GB/T19633 完成包装材料的灭菌过程确认实验,确定包装材料耐受的最大吸收剂量;

(6) 如需要重复灭菌的,还应对重复灭菌情况进行确认,包括灭活确认、其它性能确认(如化学性能、物理性能、生物相容性等);

(7) 审评和批准文件化的质量管理程序；

(8) 支持保持确认所进行的活动。

2、产品和包装材料的选择

生产企业应考虑辐照对产品（或产品组件）和包装材料所产生的影响，应证明产品经辐照灭菌后在完整寿命周期内的质量、安全性和性能得到保证。企业在设计实验程序时应考虑：工序、限度、辐射剂量、辐射源、原材料性能及贮藏环境的变化。

3、辐射剂量选择

生产企业应获悉产品上或产品中存在的自然微生物群体的数量和辐射抗力，以确定灭菌剂量。该剂量应能达到预先选定的无菌保证水平（SAL）。选择灭菌剂量时可利用生物负载信息或由增量剂量实验获得的信息；也可在证明其适合性后选择 25kGy 或 15KGy 作为灭菌剂量。生产企业还应有计划的定时监测产品中存在的自然微生物群体数量以确定选定的灭菌剂量的有效性。

4、产品装载模式的确定

生产企业对每种产品类型都应建立其产品装载模式。该装载模式的技术规格应制定下述文件：

(1) 包装产品的说明，包括尺寸、密度及在此参数中可接受的偏差，在需要时还有包装内产品的方位；

(2) 在辐照容器内产品装载模式的说明；

(3) 辐照容器机器尺寸说明。

5、产品剂量分布图

剂量分布应按指定装载模式在产品装载内找出最小和最大剂量区域，并研究辐射的重复性。生产企业应将该信息用于常规辐射选择剂量监测位点。剂量分布测试应在有足够数量、有代表性的辐照容器内进行，以确定在辐照场中处于不同位置的辐照容器之间剂量分布的差异，特别在期望最大和最小剂量区及常规监测位置的吸收剂量变化。企业应对所有的装箱模式和辐照加工中运行的各途径做剂量分布试验，用于辐射的产品通道也应包括在该工作中。

(二) 灭菌活动的检查

检查员可通过询问和查阅记录的形式检查生产企业整体灭菌控制水平，检查记录应至少包含灭菌产品名称、灭菌产品批号、辐射源的编号、辐射剂量及剂量计溯源证明、辐射开始时间、辐射结束时间、操作人员姓名等。

四、其它应注意的问题

1、无论 EO 灭菌还是辐射灭菌，灭菌确认都是保证灭菌效果的一项重要工作。所以为保证产品的灭菌效果，生产企业应保证灭菌过程与灭菌确认结果的一致性，检查员也应注意结合确认的结果开展灭菌过程的检查。

2、生产企业留存的灭菌确认、灭菌过程、产品解析等各种原始记录，应能够充分体现灭菌过程的实际参数，且保存时间应至少不小于产品的寿命期，但从产品放行之日起不少于 2 年。

3、如允许对产品重复灭菌，则企业应评价对产品和包装的影响，并提供相应的评价记录及报告。

4、本指南中涉及的检查方法，不仅限于在企业内部完成的过程，如企业采用委托灭菌方式时，应着重对生产企业在受托方过程控制中采用的监视测量手段进行评价。如必要，可依照本指南及《医疗器械产品委托灭菌方式检查要点指南》在受托方进行延伸检查。

参考资料一：常见的名词解释

1、灭菌（sterilization）杀灭或除去特定环境或物品中一切微生物的过程。目前标准规定，灭菌过程必须使灭菌物品污染的微生物存活率减少到 10^{-6} 及以下。

2、灭菌剂（sterile agent）能够杀灭特定外环境或物品中一切微生物（包括细菌繁殖体、芽孢、真菌、病毒、立克次体、原生动物和藻类等）的化学物质或其复方制剂。

3、微生物（microorganism）在显微镜下才能看到的微小实体，包括细菌、真菌、原生动物和病毒。

4、生物指示物（biological indicator）对特定灭菌工艺有确定的抗力，可供使用的微生物检验器材。

5、化学指示物（chemical indicator）根据暴露于某种灭菌工艺所产生的化学或物理变化，在一个或多个预定工艺参数上显示变化的指示器材。

6、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。

参考资料二：常用的灭菌方法介绍

常用灭菌的方法有两类：物理方法和化学方法。物理方法有干热灭菌、湿热灭菌、射线灭菌、滤过灭菌等，化学方法有气体灭菌、药液灭菌等。

1、干热灭菌法

干热灭菌法可用于能耐受较高温度，却不宜被蒸汽穿透、或者易被湿热破坏的物品的灭菌。

火焰灭菌法：是将待灭菌物品直接置于火焰中烧灼进行灭菌的方法，灭菌迅速、可靠、简便。适用于：耐火焰材质的物品如金属、玻璃用具（接种针、接种环）或容器及瓷器等的灭菌。

干热空气灭菌法：是将待灭菌物品置于高温干热空气中灭菌的方法，需要长时间高热环境才能达到灭菌效果。适用于：耐高温材质的物品（玻璃、金属制品等）及耐高温、不允许湿气穿透的油脂类和粉末化学药品。干热空气灭菌常用：**135~145℃灭菌 3~5 小时；160~170℃灭菌 2~4 小时；180~200℃灭菌 0.5~1 小时。**

2、湿热灭菌法

湿热灭菌法是通过热蒸汽或沸水使细菌蛋白质变性而杀灭微生物的方法。适用于：耐高温、耐高压蒸气的物品。工作服、口罩、金属或玻璃容器及用具、瓷器、橡胶塞、膜滤器、稀释液等均采用此法。

常用条件（温度、蒸气表压与时间）为：**115℃（67kPa），30min；121℃（97kPa），20min；126℃（139 kPa），15min。**

影响湿热灭菌的因素有：细菌的种类与数量、器械（被灭菌物）性质、灭菌温度、压力与时间等。

3、射线灭菌法

（1）辐射灭菌法：原理是射线可直接破坏细菌 DNA，导致微生物死亡。辐射灭菌的特点是不升高灭菌产品的温度，穿透性强。适用于医用敷料、无纺布手术衣、羊肠线、手术器械、乳胶手套和高分子材料等医疗器械的灭菌。

（2）紫外线灭菌法：是利用紫外线作用于菌体核酸蛋白促使其变性，同时空气受紫外线照射后产生微量臭氧，从而起共同杀菌作用。紫外光波长 **190-350nm** 之间，其中波长为 **260nm** 左右，对微生物的生物效应最大。适用于：无菌室、某些工作区的空气灭菌、物体表面灭菌。

（3）微波灭菌法：采用频率 **300MHz~300kHz** 的电磁波照射产生热能杀灭微生物的方法。

4、滤过除菌法

滤过除菌法指用滤过方法除去活的或死的微生物的方法，是一种机械除菌方法，供除菌用的滤器，要求能有效地从溶液中除净微生物，溶液能顺畅地通过，容易清洗，操作简便。

适用于：对热不稳定的药物溶液、气体、水等的除菌。常用除菌滤器（应在无菌操作条件下进行）：0.22 μ m 或 0.3 μ m 的微孔滤膜，G6 垂熔玻璃滤器。

5、气体灭菌法：指用化学药品的气体或蒸气杀灭微生物的方法。常用气态杀菌剂：为环氧乙烷、甲醛、丙二醇、臭氧、乳酸、过氧乙酸等。

6、药液灭菌法：药液灭菌法利用药液杀灭微生物的方法。常用的有 0.1%~0.2% 苯扎溴铵溶液，75% 乙醇、2% 煤酚皂溶液、1% 聚维酮碘溶液等。

参考资料三：环氧乙烷灭菌原理

环氧乙烷(以下简称 EO)是一种最简单的环醚,低温时为无色易流动液体,沸点 10.4 $^{\circ}$ C,在该温度以上为无色气体。EO 液体在室温下易挥发,有醚味。EO 杀灭微生物是由于它能与微生物的蛋白质, DNA 和 RNA 发生强烈的非特异性烷基化作用,可以与蛋白质上的游离羧基(-COOH)、氨基(-NH₂)、巯基(SH)和羟基(-OH)发生烷基化作用,造成蛋白质失去反应基团,阻碍了细菌蛋白质的正常化学反应和新陈代谢,导致微生物死亡。EO 也可以抑制生物酶的活性。

EO 灭菌是一种广谱、高效和对灭菌物品无损害的气体杀灭消毒剂。EO 杀菌能力强且广泛,可以杀灭病原微生物,包括细菌繁殖体、芽孢、病毒和真菌。蒸汽压高,对消毒物品的穿透力强,适合于包装物品的灭菌,可达到物品深部。

典型的灭菌工艺要经过正压过程和负压过程:产品进入灭菌器后关闭闸门,首先对灭菌室加温,直到温度达到预定的灭菌温度;然后,灭菌室抽真空,当达到预定的真空度后,开始对灭菌室加湿、加药;在上述过程后,灭菌过程开始,灭菌计时器开始计时,在整个灭菌过程中需保持恒温状态;灭菌时间到达预设值,则开始对灭菌室进行换气,即用经过过滤后的清洁空气置换灭菌室内的残余 EO 气体,将残气排出(通常通过水解对残气进行处理),灭菌过程结束。

常见的 EO 灭菌器由灭菌箱体、辅助设备、监测设备和控制装置组成。灭菌箱体包括灭菌室、部件管路、密封材料、安全阀和门;辅助设备包括加热及热循环装置、真空装置、加湿装置、加药及气化装置、密封装置和残气处理装置等;监测设备和控制装置包括温度传感器、压力传感器、湿度传感器和温度指示器、压力指示器、湿度指示器、计时器、记录仪表及报警装置。

参考资料四：环氧乙烷残留

1、医疗器械产品如采用环氧乙烷（以下简称 EO）灭菌，应不断提高各类人员对 EO 残留量造成健康风险的意识：EO 能够高效地对医疗产品进行灭菌，在杀灭微生物的同时医疗产品上的 EO 残留也会对使用者和患者的身体带来一定的毒害。其毒性主要包括两个方面：

一为 EO 本身的毒性。在很多情况下，EO 是可致突变的，对胎儿可产生毒性并可致畸，对肇丸的功能具有副作用，并能损害体内的许多器官系统。通过呼吸器官吸入体内刺激呼吸道，引起恶心、呕吐、头昏、头痛、嗜睡等症状。严重者可引起肺水肿；通过皮肤、粘膜接触后，引起红肿、水泡及血泡，严重者可出现局部皮肤烧伤及粘膜组织灼伤，造成毛发脱落；超量进入人体血液内，可致红细胞溶解，补体灭活和凝血酶破坏引起全身性溶血。在动物致癌研究中，吸入 EO 可产生几种增生性变化，包括白血病、脑肿瘤和乳房肿瘤。而当食入或皮下注射 EO 时，则只在接触部位形成肿瘤。

二是灭菌后生成物的毒性。EO 与氯元素接触产生毒性很大的氯醇，与水接触形成乙二醇，对环境和种植物的生产起到很大的破坏作用。

2、经 EO 灭菌的医疗器械应采用透气性好，有助于消除 EO 残留的纸塑包装，以最大限度地降低 EO 残留，降低器械使用的风险。

产品灭菌后还必须按规定进行解析，一般纸塑包装灭菌后至少应解析 7 天，全塑包装灭菌后至少应解析 14 天，并经检测确定器械上的 EO 残留量小于 10 μ g/g 后方可出厂。

3、医用敷料、无纺布、合成医用乳胶手套等对 EO 气体有很强的吸附性，吸附在这类产品上的残留量很难彻底解析，所以对此类产品，一般不选用 EO 灭菌。

4、对每一种医疗器械，按接触时间分类，其所允许释放给患者的 EO 和 2-氯乙醇（ECH）的最大日剂量应不超过以下给出值。

——持久接触器械（一次、多次或长期使用、接触器械超过 30d）

EO 对患者的平均日剂量不应超过 .1mg/d。此外最大剂量:前 24h 不应超过 20mg;前 30d 不应超过 60mg;一生不应超过 2.5g。

ECH 对患者的平均日剂量不应超过 2mg/d。此外最大剂量:前 24h 不应超过 12mg;前 30d 不应超过 60mg;一生不应超过 50g。

——长期接触器械（一次或多次使用、接触器械超过 24h，但不超过 30d）

EO 对患者的平均日剂量不应超过 2mg/d。此外最大剂量:前 24h 不应超过 20mg;前 30d 里不应超过 60mg。

ECH 对患者的平均日剂量不应超过 2mg/d。此外最大剂量:前 24h 不应超过 12mg;前 30d 里不应超过 60mg。

——短期接触器械（一次或多次使用、接触器械不超过 24h）

EO 对患者的平均日剂量不应超过 20mg。

ECH 对患者的平均日剂量不应超过 12mg。

——特殊情况

对多器械系统，应对每个器械规定限量。同时使用多个器械或器械用于新生儿会使作用加剧；眼内透镜上 EO 残留量每只每天应不超过 0.5 μ g，每个透镜不应超过 1.25 μ g；对血液氧合器和血液分离器，EO 对患者的平均日剂量不应超过 60mg；对体外血液净化装置，上述长期和短期分类中规定的 EO 和 ECH 的限量同样适用，但允许超过 EO 一生剂量的限量。

5、EO 残留量测定方法

（1）比色分析法原理及测定方法

EO 在酸性条件下水解生成乙二醇，乙二醇经高碘酸氧化生成甲醛，甲醛与品红-亚硫酸试液反应生成产生紫红色化合物，通过比色分析法可求得 EO 含量。

测定时，取乙二醇标准品适量，制成一定浓度的标准溶液。精密量取不同体积的乙二醇标准溶液配制成不同浓度的标准品供试液，测定吸光度。根据不同体积的标准溶液对应的吸光度值，绘制吸光度-体积标准曲线。取样品适量，配制成样品供试液，同法测定吸光度，以测得的吸光度从标准曲线上查得相应的标准溶液的体积。根据公式，计算出 EO 残留量。

（2）气相色谱法原理及测定方法

气相色谱法系采用气体为流动相（载气）流经装有填充剂的色谱柱进行分离测定的色谱方法。物质或其衍生物气化后，被载气带入色谱柱进行分离，各组分先后进入检测器，用记录仪、积分仪或数据处理系统记录色谱信号。

气相色谱仪由载气源、进样部分、色谱柱、柱温箱、检测器和数据处理系统组成。进样部分、色谱柱和检测器的温度均在控制状态。在一定温度下，用萃取剂-水萃取样品中所含 EO，用顶空气相色谱法测定 EO 含量。

测定时，取 EO 标准品适量，制成六个浓度的标准溶液，各取 10ml，制备六个浓度的标准品试样。当标准品试样达到气液平衡时，不同浓度的液体对应于不同浓度的气体，取平衡后的气体，注入进样器，记录 EO 的峰高（或面积）。根据不同浓度的标准溶液对应的峰高（或面积），绘制峰高（或面积）-浓度标准曲线。取样品适量，配制成样品试样，同法测定峰高（或面积），以测得的峰高（或面积）从标准曲线上查得相应的标准溶液的浓度。根据公式，计算出 EO 留量。

参考资料五：辐射灭菌工作原理

辐射加工是一个将产品暴露于电离辐射的物理过程。电离辐射灭菌是利用 γ 射线、X 射线和电子束处理物品，杀死其中微生物的低温灭菌方法。电离辐射可以直接作用于对生命有主要意义的大分子，使它们如蛋白质、核酸、酶等产生电离、激发或化学键断裂，引起分子发生变化。而间接上，电离辐射作用于微生物体内的水分子，可引起水的电离和激发，生成自由基，通过产生自由基和对生物起化学腐蚀作用的活性分子来破坏微生物。

电离辐射灭菌有灭菌彻底、节约能源、操作方便、宜于工业化连续操作等优点。

参考资料六：参考标准

环氧乙烷灭菌：

——GB18279《医疗器械环氧乙烷灭菌确认和常规控制》（ISO11135）

——GB18281.2《医疗保健产品灭菌生物指示物 第2部分：环氧乙烷灭菌用生物指示物》（ISO11138-2）

——YY0503《环氧乙烷灭菌器》

辐射灭菌：

——GB18280《医疗保健产品灭菌确认和常规控制 辐射灭菌》（ISO11137）

——GB16383《医疗卫生用品辐射灭菌消毒质量控制标准》

——GB16352《一次性医疗用品 γ 射线辐射灭菌标准》

其他：

——GB/T19633《最终灭菌医疗器械的包装》（ISO11607-1~2）

——GB18278《医疗保健产品灭菌确认和常规控制 要求工业湿热灭菌》（ISO11134）

——GB/T14233.1《医用输液、输血、注射器具检验方法第1部分化学分析方法》

——GB/T16886.7《医疗器械生物学评价 第7部分：环氧乙烷灭菌残留量》（ISO10993-7）



医课汇
公众号
专业医疗器械资讯平台
WECHAT OF
HLONGMED



hlongmed.com
医疗器械咨询服务
MEDICAL DEVICE
CONSULTING
SERVICES



医课培训平台
医疗器械任职培训
WEB TRAINING
CENTER



医械宝
医疗器械知识平台
KNOWLEDG
ECENTEROF
MEDICAL DEVICE



MDCPP.COM
医械云专业平台
KNOWLEDG
ECENTEROF MEDICAL
DEVICE