

	Technische Information	730-021-DE		V03
	Unterschiedliche Ethylenoxid-Sterilisationsverfahren	Erstellt	11.07.2002	UK
		Änderung	21.09.2021	KP
		Prüfung	21.09.2021	UK
		Freigabe	21.09.2021	UK
Ablage-Nr.: 1.2				

Die Ethylenoxid-Sterilisationsverfahren unterscheiden sich nach der Art der Konditionierung, dem verwendeten Arbeitsdruck, der Gaszusammensetzung und Konzentration sowie der Temperatur und der verwendeten Desorptionsverfahren.

(A) Konditionierung

- Befeuchtung
 - extern oder intern
- Entlüftung

(B) Ethylenoxid-Begasung

Unterdruck mit reinem Ethylenoxid (600 - 1200 mg/ l) oder Überdruck mit Sterilisiergas-Gemischen von 6 – 15% Ethylenoxid mit Inertgasen

(C) Sterilisation

- zeitabhängig von Temperatur und Ethylenoxid-Konzentration
- Penetration von Ethylenoxid abhängig von Prozess und Sterilisiergut

(D) Desorption von Ethylenoxid

- durch mehrfache fraktionierte Belüftung in der Sterilisationskammer
- evtl. zusätzlich weitere Desorption in einem belüfteten Desorptionsraum

(A) Konditionierung

Die Konditionierung muss die Befeuchtung aller Sterilisiergüter garantieren, um eine relative Luftfeuchtigkeit > 50 % im Gleichgewicht zu gewährleisten. Primär- und Sekundärverpackungskartonagen, die häufig auf Paletten gestapelt sind, nehmen sehr viel Feuchtigkeit auf, sodass bei ungenügender Befeuchtung das Sterilisiergut im Inneren eine zu geringe relative Luftfeuchtigkeit aufweist. Bei einer relativen Luftfeuchtigkeit von 10 % ist die Sterilisationsgeschwindigkeit bei ansonsten gleichen Bedingungen um den Faktor 7 – 10 kleiner. Daher ist die Einhaltung der relativen Luftfeuchtigkeit in der Ladung ein wesentlicher Prozessparameter, der überwacht werden muss.

Bei größeren Verpackungseinheiten (Paletten) wird das Sterilisiergut in separaten Klimäräumen vor der Sterilisation befeuchtet. Kleinere Mengen werden direkt in der Sterilisatorkammer durch fraktionierte Entlüftung und Dampfspülung befeuchtet.

Bei diesen Vorgängen ist darauf zu achten, dass das nachfolgende Vakuum vor Eintritt des Ethylenoxids durch die Vakuumentiefe dem Prozess nicht wieder große Mengen an Feuchtigkeit entzieht. Andererseits ist ein tiefes Vakuum notwendig, um möglichst alle inneren Hohlräume und Oberflächen mit Ethylenoxid zu benetzen. In diesem Zusammenhang muss der Prozess auf optimale Durchdringung und der Beibehaltung der Restfeuchtigkeit optimiert werden.

	Technische Information	730-021-DE		V03
	Unterschiedliche Ethylenoxid-Sterilisationsverfahren	Erstellt	11.07.2002	UK
		Änderung	21.09.2021	KP
		Prüfung	21.09.2021	UK
		Freigabe	21.09.2021	UK
Ablage-Nr.: 1.2				

(B) Ethylenoxid-Begasung

Es gibt zwei grundsätzliche Unterschiede der Begasung: Unterdruck und Überdruck.

1. Unterdruckverfahren

Das Ethylenoxid kann entweder über eine Stahlbombe oder über Kartuschen zugeführt werden.

1.1 Zuführung aus einer Gasflasche

Der Vorteil dieses Verfahrens liegt darin, dass die Ethylenoxid-Konzentration über den Partialdruck kontrolliert werden kann und beim Verbrauch von Ethylenoxid dieses nachdosiert werden kann. Da außer dem Wasserdampf und evtl. minimalen Restluftmengen keine weiteren Gase in großen Mengen vorhanden sind, lässt sich über den Gesamtdruck die Ethylenoxid-Konzentration relativ gut kontrollieren.

1.2 Zuführung aus Kartuschen

Im Gesundheitsbereich werden häufig Kleinststerilisatoren eingesetzt, die die Ethylenoxid-Beladung über Kartuschen beziehen, die nach erfolgtem Vakuum in der Kammer geöffnet werden. Hier ist die Ethylenoxid-Konzentration durch die Kartuschenmenge vorgegeben. Sofern die Ladung Ethylenoxid zehrt, erniedrigt sich die Ethylenoxid-Konzentration. Da jedoch die Mengen an Sterilisiergut pro Zyklus im Gesundheitsdienst relativ gering sind, halten sich diese Fehler in Grenzen.

Die Konzentrationen im Unterdruck liegen üblicherweise in der Größenordnung zwischen 600 – 1200 mg/l entsprechend einem temperaturabhängigen Partialdruck von ca. 500 – 1000 mbar. Bei reinem Ethylenoxid besteht Explosionsgefahr durch Zündung/ Funkenbildung oder plötzliche Polymerisation an Katalysatoren. Um diese Problematik zu vermeiden, werden in größeren Anlagen Sterilisiergas-Gemische eingesetzt, die im Regelfall im Überdruck arbeiten.

2. Überdruckverfahren

In Überdruckverfahren werden Sterilisiergase, die lediglich 6 – 15% Ethylenoxid enthalten, im Gemisch mit Inertgasen eingesetzt. Früher wurden als Inertgase Fluorkohlenwasserstoffe heute hauptsächlich Kohlendioxid (CO₂) eingesetzt. Diese Sterilisiergas-Gemische sind explosionsicher. Sie werden im Regelfall in Stahlflaschen in flüssiger Form geliefert und gelagert. Inertgase und Ethylenoxid haben sehr unterschiedliche Dampfdrücke. (Ethylenoxid siedet bei ca. 10°C.). Deshalb darf das Sterilisiergas-Gemisch keinesfalls unter 10°C gelagert werden (z.B. im Winter in ungeheizten Räumen) und die Entnahme darf keinesfalls aus der Gasphase erfolge, da in diesem Fall die Inertgase einen sehr viel höheren Dampfdruck haben als das Ethylenoxid und über die Entnahmezeit sich damit die Konzentrationen sehr stark verschieben würden. Aus diesem Grund ist es notwendig, mit Hilfe eines Steigrohrs das Flüssiggemisch zu entnehmen und erst im Nachhinein zu verdampfen. Eine weitere Voraussetzung für die Stabilität des Gemisches ist, dass sich die Flüssigkeiten in der Gasflasche nicht entmischen oder sich im Laufe der Zeit Konzentrationsunterschiede ergeben. Daher ist bei der Validierung die Prüfung des Sterilisiergas-Gemisches bei voller

	Technische Information	730-021-DE		V03
	Unterschiedliche Ethylenoxid-Sterilisationsverfahren	Erstellt	11.07.2002	UK
		Änderung	21.09.2021	KP
		Prüfung	21.09.2021	UK
		Freigabe	21.09.2021	UK
Ablage-Nr.: 1.2				

und fast leerer Flasche vorzunehmen und auf deren Ethylenoxid-Gehalt zu prüfen bzw. es ist notwendig ein Zertifikat des Herstellers des Sterilisiergas-Gemisches vorzulegen.

(C) Sterilisation

Die Sterilisationszeiten richten sich nach Temperatur und Konzentration des Ethylenoxids. Wie in der Veröffentlichung in (1) beschrieben, ist die Reaktionsgeschwindigkeit proportional der Ethylenoxid-Konzentration und ist sehr stark temperaturabhängig mit einem z-Wert von 35 – 40°C bezogen auf den Referenz Bio-Indikator *B. atrophaeus*.

Die relativ niedrigen Konzentrationen an Ethylenoxid in Gasgemischen werden zum Teil wieder durch die Druckerhöhung vergrößert, da sich nach dem Gasgesetz proportional zur Druckerhöhung automatisch die Konzentration erhöht.

Gewalt und Fischer (2) berichten bei der Sterilisation von angetrockneten Erdsporen an Leinenlappchen von der Druckabhängigkeit des Verfahrens auf die 2 – 8fache Geschwindigkeit bei einer Druckerhöhung von 1 auf 7 bar. Diese Druckabhängigkeit ist sehr ungewöhnlich und wird in der chemischen Reaktionstechnik bei dieser geringen Druckerhöhung nicht beobachtet.

Leider liegt die Originalarbeit nicht vor. Aus dem Zitat in (3) geht nicht hervor, ob bei der Druckerhöhung mit Inertgasen gearbeitet wurde oder nicht. Wenn das nicht der Fall ist, wird bei der Druckerhöhung natürlicherweise die Konzentration erhöht, die eine Reaktionsgeschwindigkeitserhöhung einfach erklären würde.

Neben der Abtötungskinetik, die konzentrations- und temperaturabhängig ist, ist es wichtig, sicherzustellen, dass innerhalb des Prozesses die Konzentration des Sterilisiergases an allen zu sterilisierenden äußeren und inneren Flächen sichergestellt wird. Da im Gegensatz zu Dampf-Sterilisationsprozessen kein fraktioniertes Vakuum für die Ethylenoxid-Sterilisation sondern nur für die Entlüftung und Dampf-Sättigung eingesetzt wird, können Restluft einschüsse die Penetration von Ethylenoxid an alle Stellen einschränken. Vorteilhaft für Kunststoffschläuche ist, dass bestimmte Kunststoffe Ethylenoxid absorbieren und im Rahmen der Diffusion durch die Wände hindurch diffundieren. Die Aufnahme von Ethylenoxid in Kunststoff ist abhängig von der Polarität des Kunststoffes. Polare Kunststoffe, wie z.B. PVC absorbieren mehr Ethylenoxid als unpolare Kunststoffe wie z.B. Polyethylen oder Teflon. Dickere Wandstärken bilden größere Hindernisse und nehmen mehr Ethylenoxid auf, was sich für die spätere Desorption nachteilig auswirkt. Bei der Validierung von Ethylenoxid-Sterilisationsprozessen ist deshalb sicherzustellen, dass auch lange, enge Lumina oder Hohlkörper, wie z.B. Spritzen auch im Inneren sicher sterilisiert werden. Die Sicherstellung sollte durch das Einlegen von geeigneten Bio-Indikatoren nach EN 867-2 bzw. ISO 11138-2 erfolgen. Wenn dies aus räumlichen Gründen nicht möglich ist, müssen diese Bereiche mit *B. atrophaeus* Suspension inokuliert werden, eine validierte Rückgewinnung vorgenommen werden und zu unterschiedlichen Prozesslaufzeiten die Restpopulation bestimmt werden, um die Penetrationseigenschaften des Prozesses an den sogenannten „worst case“ Stellen zu begutachten. Weiterhin können geeignete Prüfkörper eingesetzt

	Technische Information	730-021-DE		V03
	Unterschiedliche Ethylenoxid-Sterilisationsverfahren	Erstellt	11.07.2002	UK
		Änderung	21.09.2021	KP
		Prüfung	21.09.2021	UK
		Freigabe	21.09.2021	UK
Ablage-Nr.: 1.2				

werden, um die Penetration des Ethylenoxids in das Gut zu simulieren. Ein entsprechender Prüfkörper für Ethylenoxid-Sterilisatoren ist in der Euronorm EN 1422 für Ethylenoxid-Sterilisatoren definiert.

Die eingestellten Sterilisationsbedingungen müssen sicherstellen, dass der Ausgangsbioburden mit einer Sicherheitsreserve auf die geforderte Sterilisationswahrscheinlichkeit (normalerweise SAL = 10^{-6}) reduziert werden kann.

Die in der neuen Validierungsnorm ISO CD 11135 geforderten Bedingungen orientieren sich nicht mehr wie früher an dem sogenannten Overkill-Verfahren (Abtötung von Referenzkeimen während der halben Sterilisationszeit) sondern entsprechend der Basis-Validierungsnorm ISO 14937 ist die Sterilisationsarbeit nach dem Ausgangsbioburden zu berechnen und mit einer Sicherheitsreserve auszuliegen.

(D) Entfernung des Ethylenoxids aus der Kammer und Desorption des Ethylenoxids aus dem Sterilisiergut

Aus sicherheitstechnischen Gründen muss die Entfernung des Ethylenoxids und die Desorption der Hauptmenge an Sterilisiergas in der Sterilisierkammer erfolgen. Sie erfolgt durch Vakuumextraktion. Da das Ethylenoxid toxisch (krebserregend) ist, ist es nicht gestattet, das Ethylenoxid in die Umwelt auszublasen. Es muss deshalb entweder katalytisch verbrannt oder durch Flüssigextraktion absorbiert werden. In USA gibt es ein Verfahren, welches das absorbierte Ethylenoxid wieder in den nächsten Prozess zurückführt. Durch fraktionierte Luftspülung werden alle Ethylenoxid-Reste aus dem freien Raum entfernt. Nicht entfernt werden können die Mengen an Ethylenoxid, die in festen Kunststoff gelöst sind (siehe Pos. C - Sterilisation). Hier kann die Diffusion aus den festen Kunststoffmaterialien heraus in Abhängigkeit von Wandstärken, Temperatur und Art des Kunststoffes mehrere Tage andauern. Dadurch können sich vorübergehend gefährliche Ethylenoxid-Konzentrationen innerhalb von Schläuchen und Hohlkörpern ansammeln, die bei sofortiger Anwendung im Gesundheitswesen toxische Schock-Reaktionen bei den Patienten auslösen können. Aus diesen Gründen ist die Anwendung von Ethylenoxid im Gesundheitswesen problematisch, weil aus praktischen Gründen selten eine Quarantäne der Produkte durchgeführt wird. In der Industrie werden deshalb die Produkte nach der Sterilisation häufig in speziell belüftete Quarantäne-Räume überführt. In Abhängigkeit von den unterschiedlichen Regelungen von Land zu Land müssen Restkontaminationen von Ethylenoxid eingehalten und bei der Validierung geprüft werden.

Literatur

- (1) Heider, D., Gömann, J., Junghannß, U., Kaiser, U., Kinetik-Studie über die Abtötung von Bacillus Subtilis Sporen in Ethylenoxid-Sterilisationsprozessen, Zentralsterilisation 2002; 3; 158-167
- (2) Gewalt, R., E. Fischer: Münch. Med. Wschr. 101 (1959) 563
- (3) Wallhäußer, K. H., Praxis der Sterilisation, Desinfektion – Konservierung, Georg Thieme Verlag Stuttgart (1995), 301