

Application Note 5068

Методы стерилизации и их воздействие на медицинское оборудование, содержащее электронику

 Перевод выполнен НТЛ Элин (<http://www.elin.ru>) в ноябре 2012 года

Краткое описание. Несмотря на то, что существует масса литературы о стерилизационных методах и оборудовании, о воздействии стерилизации на электронику написано очень мало. В данном документе сравниваются распространённые методы стерилизации, и обсуждается их пригодность для объектов, содержащих электронные узлы.

Похожая версия данной статьи опубликована в выпуске журнала EE Times от 8 июля 2011 года.

Введение

Благодаря достижениям в области полупроводниковых технологий и компоновки, интегральные схемы (ИС) сегодня присутствуют во всё более широком спектре оборудования, включая медицинские приборы. Отдельной проблемой для медицинских применений является необходимость сохранять стерильность оборудования, то есть отсутствие вредных загрязнений в форме грибков, бактерий, вирусов и спор. Несмотря на то, что существует масса литературы о стерилизационных методах и оборудовании, о воздействии стерилизации на электронику написано очень мало. В данном документе сравниваются распространённые методы стерилизации, и обсуждается их пригодность для объектов, содержащих электронные узлы.

Физические методы

Есть несколько физических методов стерилизации, наиболее эффективный из которых сочетает в себе нагревание с влажностью и давление в устройстве под названием автоклав.

Паровая стерилизация в автоклаве

Тепловая стерилизация медицинских инструментов, как известно, применялась ещё в древнем Риме. Наличие влаги значительно ускоряет проникновение тепла (паровая стерилизация). Автоклав, изобретённый в 1879 году, сочетает нагрев и влагу с высоким давлением.

Как это работает⁽¹⁾

Автоклав представляет собой контейнер, похожий на скороварку. Он заполняется предметами, требующими стерилизации, и затем герметично закрывается. Далее, внутрь нагнетается высокотемпературный пар под высоким давлением, тем самым вытесняя воздух. Влаги и жар уничтожают микроорганизмы благодаря необратимой коагуляции и денатурации ферментов и структурных белков. Необходимые для достижения этой цели время и температура зависят от давления и типа микроорганизмов, которые нужно инактивировать. По прошествии требуемого времени пар выпускается и стерилизованные предметы вынимаются. Весь цикл может занять от 15 до 60 минут (пакетная обработка).

Спорные моменты

Стерилизация в автоклаве подходит для объектов, которые могут переносить влажность, высокое давление (от 1 до 3,5 атм выше атмосферного) и высокую температуру (от +121°C до +148°C). Типичным примером являются хирургические инструменты. Полупроводниковые приборы обычно могут выдерживать температуру до +125°C. Однако воздействие высокой температуры на встроенные батареи значительно сокращает их срок службы. Устройства памяти, которые используют технологию с плавающим затвором, такие, как EEPROM, могут быть чувствительны к высоким температурам. Потери целостности данных не должно произойти, однако, этого следует ожидать, только если срок хранения данных указан как 10 лет при +125°C. В противном случае следует время от времени обновлять (перезаписывать) данные в памяти для восстановления полного заряда на плавающих затворах. Это работает для EEPROM с лазерной **подгонкой (trim)**. Так как тип **подгонки**, как правило, не указан в даташитах, может возникнуть необходимость связаться с поставщиком для получения дополнительной информации.

Химические методы

Существует большое количество химических методов стерилизации в медицинской сфере. В этом разделе обсуждаются некоторые популярные методы. Химические методы могут комбинироваться с физическими.

Стерилизация оксидом этилена (ethylene oxide, ETO).

Оксид этилена был открыт в 1859 году и получил промышленное значение в начале 1900-х годов. Использование ETO развивалось, когда существовало мало альтернативных способов стерилизации термо- и влажочувствительных медицинских приборов.

Как это работает⁽²⁾

ETO-стерилизатор – это контейнер, который сначала заполняется объектами для стерилизации. Основной цикл ETO-стерилизации состоит из пяти стадий (вакуумирование с увлажнением, введение газа, выдержка, вакуумирование и омывание воздухом), и занимает примерно 2,5 часа без учёта времени аэрации (удаление оксида этилена). Механическая аэрация длится от 8 до 12 часов при температуре от 50°C до 60°C; пассивная аэрация также возможна, но может занять 7 дней. После завершения аэрации стерилизуемые объекты удаляются (серийная обработка). Оксид этилена вступает в химическую реакцию с аминокислотами, белками и ДНК, что предотвращает размножение микроорганизмов³.

Спорные моменты

Стерилизация оксидом этилена подходит для объектов, которые не могут выдержать высокие температуры и влажность, необходимые для паровой стерилизации в автоклаве. Благодаря низким используемым температурам (от +30°C до +60°C) ETO-стерилизация хорошо подходит для медицинских приборов со встроенной электроникой. Однако вакуум может быть не приемлем для встроенных батарей. Существует, кроме того, недостаток метода: оксид этилена является легковоспламеняющимся газом **на основе нефти** и канцерогеном.

Стерилизация диоксидом хлора (chlorine dioxide, CD).

Диоксид хлора (CD) был открыт в 1811 или 1814 году (указываются оба года) и получил широкое коммерческое использование в качестве отбеливающего реагента в бумажной промышленности. В 1988 году EPA (United States Environmental Protection Agency, Управление по охране окружающей среды) зарегистрировало диоксид хлора в качестве стерилизатора. Это открыло двери для применения данного вещества в медицинской сфере.

Как это работает^(4,5)

Стерилизатор на основе диоксида хлора – это контейнер, который сначала заполняется объектами для стерилизации. Основной цикл такой стерилизации состоит из пяти стадий (предварительное кондиционирование с увлажнением, кондиционирование, образование и введение газа, выдержка и аэрация) и занимает примерно 2,5 часа с учётом времени аэрации (удаление диоксида хлора). После завершения аэрации стерилизуемые объекты удаляются (серийная обработка). Диоксид хлора (ClO₂) действует как окислитель и реагирует с некоторыми клеточными компонентами, в том числе с клеточными мембранами микроорганизмов. «Похищая» электроны из них (процесс окисления), диоксид хлора разрушает молекулярные связи, что приводит к гибели организмов от распада клеток. Так как газ изменяет белки, участвующие в структуре микроорганизмов, ферментативная функция нарушается, что приводит к очень быстрой их гибели. Эффективность диоксида хлора связана с одновременным окислительным воздействием на многие белки, тем самым предотвращаются мутации клеток в устойчивые формы. Кроме того, из-за более низкой реакционной способности диоксида хлора, его антимикробное действие сохраняется дольше в присутствии органических веществ.

Спорные моменты

Стерилизация диоксидом хлора подходит для объектов, которые не могут выдержать высокие температуры и влажность, необходимые для паровой стерилизации в автоклаве. Благодаря низким используемым температурам (от +15°C до +40°C) такая стерилизация хорошо подходит для медицинских приборов со встроенной электроникой. Диоксид хлора в концентрациях, используемых для данного метода, не воспламеняется и не является канцерогеном. Для достижения уничтожительного эффекта высокая концентрация не требуется.

Стерилизация пероксидом водорода

Пероксид водорода впервые был выделен в 1818 году. Он имеет долгую историю использования в фармацевтической промышленности и является популярной альтернативой оксиду этилена (ETO). Пероксид водорода можно использовать двумя способами: а) стерилизация парообразным пероксидом водорода и б) стерилизация плазмой пероксида водорода.

Стерилизация паровым пероксидом водорода (VHP®). Как это работает^(6, 7)

VHP-стерилизатор сначала заполняется объектами для стерилизации. Основной цикл такой стерилизации состоит из трёх стадий (кондиционирование, включая образование вакуума, введение H₂O₂ и аэрация) и занимает примерно 1,5 часа с учётом времени аэрации (удаление H₂O₂). После завершения аэрации стерилизуемые объекты удаляются (серийная обработка). Точный механизм действия пероксида водорода еще предстоит полностью понять, и он, вероятно, варьируется в зависимости от микроорганизмов. Тем не менее, H₂O₂ генерирует окислительный стресс, производя химически активные формы кислорода, такие, как гидроксильные радикалы, которые атакуют несколько молекулярных мишеней, в том числе нуклеиновые кислоты, ферменты, белки клеточных оболочек, и липиды.

Спорные моменты

Стерилизация пероксидом водорода подходит для объектов, которые не могут выдержать высокие температуры и влажность, необходимые для паровой стерилизации в автоклаве. Благодаря низким используемым температурам (от +25°C до +50°C) такая стерилизация хорошо подходит для медицинских приборов со встроенной электроникой. Вакуум, однако, может быть не приемлем для встроенных батарей. Проникающая способность у пероксида водорода меньше, чем у оксида этилена, и метод не был одобрен FDA (Управление по контролю за продуктами и лекарствами, США) для стерилизации изделий медицинского назначения в медицинских учреждениях.

Стерилизация плазмой пероксида водорода. Как это работает⁽¹⁾

В этом методе комбинируются химические и физические процессы. Стерилизатор плазмой пероксида водорода сначала заполняется объектами для стерилизации. Основной цикл такой стерилизации состоит из четырёх стадий (образование вакуума, введение H₂O₂, диффузия и плазменный разряд) и занимает примерно от 1 до 3 часов. Аэрация не требуется. После завершения цикла стерилизуемые объекты удаляются (серийная обработка). Стерилизация плазмой пероксида водорода инактивирует микроорганизмы, главным образом, комбинацией газообразного пероксида водорода и образованием свободных радикалов (гидроксильных и гидропероксильных свободных радикалов) во время плазменной фазы цикла.

Спорные моменты

Плазменная стерилизация пероксидом водорода подходит для объектов, которые не могут выдержать высокие температуры и влажность, необходимые для паровой стерилизации в автоклаве. Требуется не настолько глубокий вакуум, как в случае VHP-стерилизации. Несмотря на привлекательную низкую температуру процесса (от +40°C до +65°C), радиочастотная энергия 13,56 МГц в диапазоне от 200 Вт до 400 Вт в течение фазы плазменного разряда является проблематичной для встроенной электроники. Плазменная стерилизация пероксидом водорода **не должна** использоваться для объектов, содержащих полупроводники.

Методы, использующие излучение

Стерилизация гамма-излучением⁽⁸⁾

Гамма-излучение было открыто в 1900 году при изучении излучения, испускаемого радием. Позже были обнаружены другие его источники, например, технеций-99m и кобальт-60. Промышленное использование гамма-излучения началось в 50-х годах с кобальтом-60 в качестве источника излучения. Кобальт-60 не встречается в природе, он производится искусственно в реакторе. Период полураспада кобальта-60 составляет 5,2714 года.

Как это работает⁽⁹⁾

Объекты, подлежащие стерилизации, помещаются на конвейер, который транспортирует их в непосредственной близости от мощного источника гамма-излучения, такого как кобальт-60. После остановки в зоне излучения, чтобы объект получил необходимую дозу, конвейер продвигается дальше, осуществляя требуемую экспозицию для следующего объекта. Вместо режима остановки-движение, конвейер может двигаться непрерывно со скоростью, которая обеспечивает правильную дозировку (непрерывная обработка). Ионизирующее излучение вызывает возбуждение, ионизацию и, где присутствует вода, образование свободных радикалов. Свободные радикалы представляют собой мощные окислительные (OH, HO₂) и восстановительные (H) реагенты, способные повредить важнейшие молекулы в живых клетках. Таким образом, все три процесса, вызывают разрушение основных компонентов клеток, таких, как ферменты и ДНК. Это приводит к гибели клеток. Наиболее разрушительные воздействия на биологические формы оказывает гамма-излучение в окне энергий между 3 МэВ и 10 МэВ. Кобальт-60 испускает гамма-излучение с уровнями 1.17 МэВ и 1.33 МэВ, что несколько ниже наиболее эффективного диапазона.

Спорные моменты⁽¹⁰⁾

Гамма-излучение глубоко проникает в облученные объекты. Этот метод стерилизации быстрее, чем физические и химические методы, процесс происходит при комнатной температуре немного выше обычного и при нормальном атмосферном давлении. Облучатель представляет собой большой объект с бетонными стенами толщиной 2 м, чтобы оградить окружающую среду от излучения. Из-за радиоактивного распада, время экспозиции необходимо регулярно подстраивать, чтобы поддерживать постоянную дозу радиации. Кроме воздействия на живые клетки, гамма-излучение влияет также на полимеры и полупроводники. Влияние на электронику зависит от дозы и от времени, в течение которого она была получена. Полная ионизация свыше 5000 рад в кремнии полученная в течение нескольких секунд или минут вызывает деградацию полупроводников на длительное время. Электронная схема становится ненадежной и не будет функционировать в соответствии со спецификациями. Таким образом, гамма-стерилизация **не должна** использоваться для объектов, содержащих полупроводники.

Стерилизация электронным пучком⁽¹¹⁾

Так как электронные пучки испускались из катода электронной лампы (также известной как вакуумная лампа), электронные пучки первоначально назывались катодными лучами. Электронно-лучевая трубка (ЭЛТ), которая генерирует и отклоняет электронный луч для сканирования флуоресцентного экрана, была изобретена в 1897 году. Она стала бытовым элементом с появлением телевидения. В ЭЛТ, используемых для телевидения электроны пучка ускоряются анодным напряжением 10 кВ (черно-белое) или 25 кВ (цветное) и возвращаются в металлический проводник, когда ударяются в экран. Генератор электронного пучка подобен ЭЛТ. Однако ускоряющее напряжение может быть выше до 1000 раз, и экран заменен окном из титановой фольги, которая позволяет электронам покидать вакуум, но отсеивает молекулы газа из атмосферы. Использование электронных пучков для стерилизации началось в 1956 году, когда индустрия медицинских приборов развилась до первых коммерческих приложений.

Как это работает^(9, 12)

Объекты, подлежащие стерилизации, помещаются на конвейер, который транспортирует их медленно мимо окна, где электронный пучок выходит из генератора. Скорость конвейера выбрана так, чтобы обеспечить правильную дозировку (непрерывная обработка). Для достижения степени проникновения, необходимой для стерилизации, требуются уровни энергии величиной от 5 МэВ до 10 МэВ. При облучении пучком электронов образуются свободные радикалы, которые реагируют с макромолекулами, таким образом повреждается клеточная ДНК, что приводит к гибели клеток. Этот метод удаляет все виды патогенов, включая вирусы, грибки, бактерии, паразиты, споры, и плесень.

Спорные моменты⁽¹⁰⁾

Излучение пучка электронов не проникает так глубоко, как гамма-излучение. Процесс стерилизации, однако, протекает быстрее, чем при использовании гамма-излучения, при этом не создаёт ядерные отходы и происходит при комнатной температуре немного выше обычной и при нормальном атмосферном давлении. Данный вид излучения имеет лучшую совместимость с материалами, чем гамма-излучение. Направление электронного пучка на электронные компоненты, может привести к накоплению статического заряда (ESD), который, в свою очередь, приводит к повреждениям. Поэтому электронно-лучевая стерилизация **не должна** использоваться для объектов, содержащих полупроводники.

Заключение


Существуют физические, химические и радиационные методы стерилизации объектов для медицинского применения. Каждый метод стерилизации имеет свои особенности, которые могут быть совместимы или не совместимы с полупроводниковыми устройствами. При выборе того или иного метода, следует учитывать возможные побочные эффекты, особенно когда это касается электроники. В Таблице 1 суммируются все методы, описанные в этой статье, и их совместимость со встроенной электроникой. Диоксид хлора не имеет известных побочных эффектов на электронные компоненты и, следовательно, данный метод является лучшим среди всех выбором для совместимости с электронными компонентами. Стерилизация оксидом этилена и парами пероксида водорода - также отличные методы стерилизации для электронных медицинских устройств, которые не включают в себя батареи. Эпоксидный материал корпусов микросхем не соприкасается с химическими реагентами при стерилизации и, следовательно, не может подвергаться их воздействию. Если требуется защищённость от облучения, обратитесь к публикации JEDEC (Joint Electronic Device Engineering Council, Объединенный совет по электронным устройствам) JEP133C - Руководство по производству и получению радиационно-стойких многокристалльных модулей и гибридных интегральных микросхем. Экранирование может защитить от рентгеновских лучей и электронного излучения, но не от гамма-лучей.

Таблица 1. Методы стерилизации и их сравнение.

Метод стерилизации	Проблемные факторы	Сравнение
Пар в автоклаве	Высокая температура, влажность	Может повлиять на плавающий затвор ячейки памяти (EEPROM); снижает срок службы встроенных батарей (если таковые имеются)
Оксид этилена	Воспламеняемость, канцерогенные свойства	Вакуум может воздействовать на встроенные батареи
Диоксид хлора	Нет	Нет вредных воздействий на электронику или батареи
Парообразный пероксид водорода	Вакуум	Вакуум может воздействовать на встроенные батареи
Плазма пероксида водорода	Вакуум, разряд плазмы	Вакуум может воздействовать на встроенные батареи, радиочастотная энергия, требуемая для генерации плазмы, может быть не совместима с полупроводниками
Гамма-излучение	Излучение, ядерные отходы	Излучение может повредить полупроводники
Электронный пучок	Излучение	Излучение может повредить полупроводники

1. Rutala, W.A., Weber, D.J., and Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HIPAC). 2008. Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities. www.cdc.gov/hicpac/pdf/guidelines/Disinfection_Nov_2008.pdf. Discussion of heat sterilization in ancient Rome at Wikipedia. Sterilization (microbiology). http://en.wikipedia.org/wiki/Sterilization_%28microbiology%29.
2. Mortimer, V.D., Jr. and Kercher, S. 1989. Control Technology for Ethylene Oxide Sterilization in Hospitals. U.S. Department of Health and Human Services. www.cdc.gov/niosh/pdfs/89-120.pdf.
3. Todar, K. 2011. Control of Microbial Growth. Online Textbook of Bacteriology. www.textbookofbacteriology.net/control_2.html.
4. ClorDiSys Solutions, Inc. What is Chlorine Dioxide? Where is it used? How does it work? www.clordisys.com/WhatIsCD.pdf.
5. ClorDiSys Solutions, Inc. The Chlorine Dioxide Gas Process. www.clordisys.com/process.
6. STERIS Corporation. 2002. Material Compatibility With Vaporized Hydrogen Peroxide (VHP®) Sterilization. www.sterislifesciences.com/~media/Files/LifeSciences_com/PDF/Biodecontamination%20Services/Material%20Compatibility%20with%20Vaporized%20Hydrogen%20Peroxide.ashx.
7. Hall, L., Otter, J.A., Chewins, J., and Wengenack, N.L. 2007. Use of Hydrogen Peroxide Vapor for Deactivation of Mycobacterium tuberculosis in a Biological Safety Cabinet and a Room. American Society of Microbiology. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1829131.
8. Wikipedia. Cobalt. www.wikipedia.org/wiki/Cobalt.
9. International Atomic Energy Agency. 2008. Trends in Radiation Sterilization of Health Care Products. www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/Pub1313_web.pdf.
10. Federation of American Scientists. Nuclear Weapon Radiation Effects. www.fas.org/nuke/intro/nuke/radiation.htm.
11. Advanced Electron Beams (AEB). Electron Beam Primer. www.aeb.com/electron_beam/electron_beam_primer.
12. Advanced Electron Beams (AEB). The Physics and Microbiology of Electron Beam Sterilization. www.aeb.com/Default.aspx?app=LeadgenDownload&shortpath=docs%2fScience+of+EB+Sterilization.pdf.

(909)694-95-87, (916)389-18-61, (985)043-82-51

 Научно-техническая Лаборатория “Электронные Инструменты (НТИ “ЭЛИН”), ноябрь 2012 года